

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

THÈSE

PRÉSENTÉE AU CONCOURS D'AGRÉGATION

DU 4 MAI 1914

Section d'Histoire Naturelle et de Pharmacie

HISTOIRE NATURELLE

L'Appareil Thymo - Thyroïdien

PAR

L. LAUNOY

DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

ASSISTANT DE PHYSIOLOGIE A L'INSTITUT PASTEUR

PARIS

IMPRIMERIE EUGÈNE PICQUOIN

53, RUE DE LILLE, 53

1914

L'APPAREIL
THYMO-THYROÏDIEN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

THÈSE

PRÉSENTÉE AU CONCOURS D'AGRÉGATION

DU 4 MAI 1914

Section d'Histoire Naturelle et de Pharmacie

HISTOIRE NATURELLE



L'Appareil Thymo-Thyroïdien

PAR

L. LAUNOY

DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

ASSISTANT DE PHYSIOLOGIE A L'INSTITUT PASTEUR

PARIS

IMPRIMERIE EUGÈNE PICQUOIN

53, RUE DE LILLE, 53

1914

JUGES DU CONCOURS

MM. GUIGNARD, *président*.
BOURQUELOT;
RADAIS;
COUTIÈRE;
PERROT;
JADIN;
BRUNTZ.

JUGES SUPPLÉANTS

MM. GRIMBERT;
GUÉRIN;
LÜTZ;
HÉRISSEY.

CANDIDATS

MM. GORIS;
LAUNOY;
JUILLET;
LAVIALLE;
SARTORY.

ERRATA

Page 1, *lire* : Notions *d'Embryogenèse* au lieu de Notions d'Embryogénèse.

Page 62, ligne 17 et page 66, ligne 6, *lire* : SCHAPER au lieu de SCHAFER.

Page 102, *lire* : Variations de régime et variations *saisonnnières* au lieu de variations de régime et variations *raisonnées*.

Page 201, ligne 13, *lire* : du 31 décembre au 3 janvier, au lieu de : du 31 décembre au 31 janvier.

Page 252, lignes 8 et 10, *lire* : SANQUIRICO, au lieu de : SANUIRICO.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	XIII

PREMIÈRE PARTIE

L'APPAREIL THYMO-THYROÏDIEN

CHAPITRE I^{er}. — Notions d'Embryogenèse.....	
<i>Dérivés branchiaux proprement dits.....</i>	3
Thymus	3
Parathyroïdes	6
<i>Appareil Thyroïdien proprement dit</i>	7
Thyroïde médiane.....	7
Thyroïdes latérales.....	9

DEUXIÈME PARTIE

THYROÏDES ET PARATHYROÏDES

CHAPITRE I^{er}. — Topographie et Structure de l'appareil thyro-parathyroïdien chez les Mammifères	
<i>Glandes Thyroïdes.....</i>	15
Cellules Basales de BRÜCKNER.....	17
Voies d'Excrétion.....	18
Vaisseaux et Nerfs.....	24
Nerfs vaso-moteurs.....	24
Nerfs sécréteurs.....	26
Le Tissu Intervésiculaire.....	27
Particularités Histologiques.....	32
<i>Glandes Parathyroïdes.....</i>	33
Glandes parathyroïdes externes.....	33
Parathyroïdes externes chez l'Homme.....	36
Parathyroïdes chez les Mammifères, d'après la division de KOHN.....	36
Glandes Parathyroïdes internes.....	38

	Pages
3 ^e <i>Insuffisance Parathyroïdienne</i>	187
La Tétanie chez l'Homme et chez le Singe; différentes formes de Tétanie.....	195
Tétanie chronique et Tétanie latente.....	203
Anorexie parathyréoprive.....	208
CHAPITRE VI. — Recherches et Théories relatives à la genèse de la Tétanie parathyroïdienne	211
1 ^o <i>Théorie du diabète calcique</i>	211
2 ^o <i>Théorie du métabolite toxique</i>	218
a) Le sang des animaux opérés de thyro-parathyroïdectomie totale est-il toxique?.....	221
Modifications physico-chimiques du sang dans la tétanie parathyréoprive.....	231
b) Recherches relatives à la présence dans le sang d'un métabolite toxique, tétanisant.....	232
L'ammoniaque est-il le métabolite toxique?.....	233
L'acide carbamique est-il le métabolite toxique?.....	237
Le métabolite toxique est-il la créatine?.....	239
CHAPITRE VII. — Modification du métabolisme et altération des organes dans l'insuffisance parathyroïdienne	243
1 ^o <i>L'Acidose parathyréoprive</i>	243
Métabolisme des Hydrates de carbone.....	244
Excrétion du Chlore et du Phosphore.....	247
2 ^o <i>Lésions des organes dans la Parathyroïdectomie</i>	249
Lésions du foie, du rein, etc.....	249
CHAPITRE VIII. — Etat de quelques glandes à sécrétion interne après intervention sur l'appareil thyro-parathyroïdien	257
<i>Association ou antagonismes fonctionnels probables</i> ...	257
Rapports de l'Hypophyse avec la thyroïde.....	257
Rapports de l'Hypophyse avec les parathyroïdes.....	263
Pancréas et Surrénales.....	264
Rapports des glandes génitales avec l'appareil thyro-parathyroïdien.....	270
CHAPITRE IX. — Thérapeutique de l'Insuffisance thyroïdienne et de l'Insuffisance parathyroïdienne	275
<i>Insuffisance thyroïdienne</i>	276
Action des extraits.....	276
Action des greffes.....	277
Action des graisses halogénées.....	280

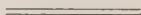
	Pages
<i>Insuffisance parathyroïdienne</i>	281
Action des extraits.....	281
Action des greffes.....	283
Influence du traumatisme osseux sur l'insuffisance parathyroïdienne.....	285
CHAPITRE X. — Hyperthyroïdisme et goitre exophtalmique	287
<i>Hyperthyroïdisme expérimental</i>	287
<i>Goitre exophtalmique</i>	291
Théories sur la pathogénie du goitre exophtalmique...	293
Théorie du sympathique.....	293
Théorie thyroïdienne.....	295
Théorie des corrélations fonctionnelles ou thyroïdo-surrénale.....	300

TROISIÈME PARTIE

LE THYMUS

CHAPITRE I^{er}. — Anatomie topographique; involution; histologie et histogénèse du Thymus dans la série des Vertébrés	303
<i>Mammifères</i>	303
<i>Oiseaux</i>	307
<i>Reptiles</i>	309
<i>Amphibiens</i>	310
<i>Poissons</i>	311
<i>Le Thymus de quelques animaux de laboratoire</i>	314
<i>Involution thymique</i>	316
Le Thymus est un organe transitoire.....	316
<i>Histologie et Histogénèse</i>	326
Théories sur l'origine et l'évolution des petites cellules thymiques.....	329
Théorie de la substitution.....	329
Théorie de la transformation directe.....	330
Théorie de la juxtaposition.....	332
Théorie de l'infiltration ou de l'immigration.....	332
Les organes lympho-épithéliaux de JOLLY.....	334
Les corpuscules concentriques ou corps de HASSALL....	335
Origine des corpuscules de HASSALL.....	336
Théorie vasculaire.....	336
Théorie épithéliale.....	337
Rôle des corpuscules de HASSALL.....	340

	Pages
Autres éléments du Thymus.....	343
Cellules épithélioïdes.....	343
Cellules myoïdes.....	344
Le système parathyroïdien thymique.....	345
<i>Involution histologique</i>	346
Involution de l'âge.....	346
Involution accidentelle.....	348
Involution thymique par application des Rayons X....	349
 CHAPITRE II. — Recherches Biochimiques sur le Thymus	 355
Ferments isolés du Thymus.....	360
 CHAPITRE III. — Recherches sur les fonctions du Thymus	 363
1° <i>Action physiologique des extraits de Thymus</i>	366
Action sur la pression générale.....	366
2° <i>Phénomènes généraux consécutifs à l'ablation du Thymus</i>	370
a) Technique de l'ablation du Thymus chez le lapin, le chat, le chien, le cobaye, la poule.....	371
b) Les suites immédiates de la thymectomie.....	373
Syndrome d'insuffisance thymique chez le chien....	379
c) Les suites tardives de la thymectomie.....	382
Sur le développement et l'ostéogénèse.....	382
Sur les modifications du sang.....	387
Sur la résistance aux infections.....	388
Lésions des organes après thymectomie.....	389
 CHAPITRE IV. — Les Relations fonctionnelles du Thymus avec les organes glandulaires	 391
<i>Glandes génitales</i>	391
<i>Glandes surrénales</i>	393
<i>Glandes thyroïdes</i>	394
<i>Autres glandes</i>	397
 CHAPITRE V. — L'Hyperthymisation	 399
 <i>CONCLUSIONS GÉNÉRALES</i>	 401



AVANT - PROPOS

Du point de vue embryologique, le thymus, les thyroïdes et les parathyroïdes sont des organes dérivés du feuillet interne.

Du point de vue physiologique on désigne couramment par « appareil thyroïdien » l'ensemble des glandes thyroïdes et des glandes parathyroïdes, à l'exclusion du thymus. Cette désignation est la conséquence de l'interprétation des auteurs qui, étudiant les premiers la physiologie des glandes parathyroïdes, en firent des glandes thyroïdes embryonnaires. Nous savons aujourd'hui qu'anatomiquement, les parathyroïdes et les thyroïdes ont peu de points communs; si l'origine de ces deux organes est la même, leur structure est très différente. Les faits d'ordre physiologique sont peu importants qui plaident en faveur de l'idée classique d'un couple thyro-parathyroïdien. Disons-le, cette conception, pour classique qu'elle soit, est erronée. Il y a un appareil thyroïdien; il y a un appareil parathyroïdien.

Si l'on est tenté de rapprocher les glandules parathyroïdes d'un autre organe, cet autre organe doit être pris parmi les dérivés branchiaux proprement dits. Or, en outre des parathyroïdes nous trouvons, comme organes glandulaires branchiogènes, le thymus et les thyroïdes latérales. Chez les Mammifères, les thyroïdes latérales sont des organes en voie de disparition, nous n'avons donc pas à nous en occuper; le thymus est au contraire un organe extrêmement développé.

Ainsi, l'embryologie nous donne le droit d'étudier sur le même plan, le thymus et les parathyroïdes, c'est-à-dire de

parler d'un appareil « thymo-parathyroïdien ». A notre avis, à cette notion d'un couple « thymo-parathyroïdien », devrait faire place celle du couple « thyro-parathyroïdien » qui résulte de l'hypothèse erronée rappelée ci-dessus.

Cependant, certains arguments physiologiques ont été invoqués, non-seulement pour établir la réalité d'une corrélation entre les glandes thyroïdes et parathyroïdes, mais encore pour démontrer la possibilité de leur mutuelle suppléance.

Pour nous, les arguments proposés — nous les étudierons dans notre exposé — ne sont aucunement démonstratifs, et nous nous permettons de les rejeter. Cependant, nous en devons faire état.

Actuellement, nos connaissances sur la physiologie des parathyroïdes ne sont peut-être pas encore assez avancées pour que nous puissions séparer, nettement, leur étude, de celle des thyroïdes. Nous sommes convaincu que cette séparation sera faite.

On se trouve en ce moment à une époque de transition où l'on se demande s'il faut dissocier, catégoriquement, du point de vue physiologique, l'appareil thyroïdien proprement dit de l'appareil parathyroïdien; s'il faut rapprocher les parathyroïdes du thymus: ou bien s'il n'est pas préférable d'élargir — provisoirement — l'ancienne conception de l'appareil thyroïdien classique, en y adjoignant le thymus?

Nous croyons que cette dernière manière de voir correspond le mieux à l'état actuel de nos connaissances sur les trois organes dont il s'agit. Nous savons déjà qu'aucune objection ne saurait être faite, au point de vue embryologique, à l'association thymo-parathyroïdienne. Cette notion nouvelle se soutient aussi par plus d'un argument physiologique.

Le rapprochement du thymus et des thyroïdes est également facile à légitimer. En plus de l'argument embryologique, les arguments physiologiques à faire valoir sont nombreux: l'expérimentation montre en effet que l'ablation de l'un ou l'autre de ces organes détermine des troubles de l'ostéogénèse comparables entre eux, des altérations trophiques similaires, des désordres mentaux analogues. D'autre part l'hypertrophie, de l'une et de l'autre de ces glandes serait également responsable des symptômes, si caractéristiques, du goitre exophtalmique.

On peut donc dire, en définitive, que thymus, parathyroïdes et thyroïdes constituent une trilogie de glandes étroitement unies. Elles le sont, non seulement par une communauté d'origine (épithélium de l'intestin branchial), mais encore par d'intimes connexions de voisinage qui les font se pénétrer les unes les autres, (parathyroïdes incluses dans les thyroïdes, parathyroïdes incluses dans le thymus; restes thymiques inclus dans les thyroïdes et les parathyroïdes) et par l'identité de certaines de leurs propriétés physiologiques.

On est donc amplement justifié à réunir ces trois organes sous une appellation commune; on peut en faire « l'appareil thymo-thyroïdien ».

De ces trois glandes que nous réunissons en un seul faisceau, quelle est l'unité la plus importante? En conditions égales, toute différenciation anatomique revêtant les caractères morphologiques de glande à sécrétion interne est toujours — l'expérience nous l'apprend — d'importance primordiale. Il peut donc paraître hasardeux de coter la valeur physiologique d'une glande close; cette valeur n'est pas, en effet, quelque chose d'immuable; elle est très différente suivant l'époque de la vie à laquelle nous nous placerons pour la déterminer.

Une méthode nous permet néanmoins d'essayer la classification des glandes à sécrétion interne selon leur importance pour l'organisme, c'est celle de l'exérèse totale. Quand l'ablation d'un organe entraîne fatalement et rapidement la mort de l'individu opéré, nous pouvons placer cet organe sur le premier plan; c'est le cas pour les glandes parathyroïdes dont l'ablation totale, chez les Mammifères tout au moins, est toujours fatale.

Lorsque l'extirpation glandulaire n'est pas suivie de mort à brève échéance, et, quelle que soit la gravité des désordres chroniques suites de l'opération, l'importance physiologique de l'organe disparu passe au second plan. C'est ainsi que, côte à côte, nous placerons thyroïdes et thymus. Enfin, lorsque nous assistons, au cours de l'évolution de l'être, à l'atrophie progressive d'un organe, il nous paraît difficile de le situer dans notre classification sur le même niveau qu'un organe anatomiquement et physiologiquement constant. C'est pourquoi, malgré

L'importance primaire qu'il faut lui reconnaître dans le jeune âge, nous séparons le thymus des thyroïdes, la valeur fonctionnelle de ces dernières étant constante, sinon prépondérante.

Cet essai de classification — très imparfaite, nous ne l'ignorons pas — a tracé le plan du travail que nous présentons. D'après les considérations qui précèdent, nous avons donné la première place à l'étude de l'ancien appareil « thyro-parathyroïdien » : thyroïdes et parathyroïdes, suffisamment connu à l'heure actuelle pour qu'en quelques grandes lignes on puisse en exposer les fonctions. Dans l'étude du thymus nous nous sommes efforcé d'énoncer clairement les faits d'histogénèse de cet organe et nous avons insisté, dans la partie physiologique, sur les résultats expérimentaux récents. Ces derniers ont permis d'établir un « syndrome thymoprive » dont la comparaison avec le « syndrome thyrooprive » est tout en faveur du groupement du thymus, des thyroïdes et des parathyroïdes dans un même cadre. Ainsi se trouve définie, l'importance respective que nous avons accordée, dans notre exposé, à chaque unité de la triade composant l'appareil thymo-thyroïdien.

Nous avons précisé, dans notre table des matières, le plan de cette étude.

Je me fais un plaisir d'adresser ici mes remerciements à tous ceux qui m'ont facilité la réalisation de ce travail.

Mon excellent Maître, M. C. DELEZENNE, ne m'a ménagé ni ses encouragements, ni ses conseils.

M. E. FOURNEAU, mon chef de service, a bien voulu m'accorder toute latitude dans l'accomplissement de mes fonctions à l'Institut Pasteur, et laisser en suspens des recherches, poursuivies en commun.

Je les prie donc d'agréer mes sentiments de reconnaissance.

Je suis particulièrement l'obligé : de M. le Docteur CRÉMIEU qui, gracieusement, a mis à ma disposition plusieurs clichés concernant l'involution du thymus, de M. RAVEAU, l'aimable autant qu'obligeant bibliothécaire de l'Institut Pasteur ; qu'ils soient assurés de ma gratitude à leur égard.

PREMIÈRE PARTIE

L'Appareil Thymo-Thyroïdien

Notions d'Embryogénèse

L'appareil thymo-thyroïdien se compose de trois organes nettement distincts ; mais ceux-ci ont entre eux des rapports anatomiques étroits. Sous le nom d'appareil thymo-thyroïdien nous groupons le thymus (ou mieux les thymus), les glandes parathyroïdes et le corps thyroïde. Le thymus et les glandes parathyroïdes sont des *dérivés branchiaux* ; le corps thyroïde est formé chez les Mammifères tout au moins de deux formations : la *thyroïde médiane* qui est un diverticule du plancher de la paroi ventrale de l'intestin branchial ou futur pharynx, et les *thyroïdes latérales*. Celles-ci (une de chaque côté) sont des diverticules sacciformes de la dernière poche branchiale représentée chez l'espèce considérée, (chez les mammifères, la quatrième).

Les résultats concernant l'évolution des dérivés branchiaux et l'origine de l'appareil thymo-thyroïdien sont dus aux recherches de BORN, de DE MEURON, PRENANT, GROSCHUFF, VERDUN, Tournoux, HERMANN.

Nous rappellerons tout d'abord brièvement ce qu'on entend par fentes branchiales.

On sait qu'au début du développement le tube digestif primitif s'ouvre à l'extérieur par l'intermédiaire du blastopore. Le blastopore n'est pas un organe permanent ; il est plus tard entouré par les deux bourrelets médullaires et constitue alors le canal neurén-térique, qui fait communiquer le tube digestif avec le canal médul-laire. Ce canal finit par se fermer complètement. Aux deux extré-mités du tube digestif définitif se forment de nouveaux orifices, les uns impairs : la bouche et l'anus ; les autres, pairs, apparaissent comme la bouche dans la région céphalique et cervicale, ce sont les *fentes branchiales* ou *viscérales*.

Nous n'avons pas à dire ici comment se forment les fentes bran-chiales, ce sont là des faits que l'on trouvera dans tous les traités et manuels d'embryologie. Nous rappelons seulement que le nombre des fentes branchiales varie dans les diverses classes de Vertébrés ; c'est chez les Sélaciens qu'il est le plus élevé : 6, 7 et 8. Chez les Pois-sons osseux, les Amphibiens et les Reptiles il s'en forme 5 ; chez les Oiseaux, les Mammifères et l'Homme, 4 seulement.

Chez les vertébrés à respiration branchiale, les fentes bran-chiales persistent toute la durée de la vie. Chez les Amniotes et cer-tains Amphibiens, elles disparaissent au contraire, à l'exception de la fente hyo-mandibulaire qui se transforme en la caisse du tympan et la trompe d'Eustache.

Toutefois les autres fentes branchiales ne disparaissent pourtant pas sans laisser de traces. Certaines parties de leur épithélium donnent naissance au thymus et aux glandules parathyroïdes ; enfin, pour l'une d'elles, la dernière, aux thyroïdes latérales.

Ces quelques faits étant rappelés, nous étudierons tout d'abord la formation du *thymus* et des *glandules parathyroïdes* qui sont des dérivés branchiaux proprement dits.

1° DÉRIVÉS BRANCHIAUX PROPREMENT DITS

Les organes glandulaires branchiogènes dérivent des poches endodermiques à l'exclusion de l'ectoderme ; ils sont disposés par paires, comme les fentes branchiales ; chaque paire, pour *PRENANT*, *GROSCHUFF*, *VERDUN*, peut être considérée comme constituant un métamère, soit thymique, soit glandulaire suivant le cas et auquel on affecte le numéro d'ordre de la fente sur laquelle il a pris naissance. Quand les deux sortes de formations : thymus et glandule, sont réunies sur la même fente, elles constituent un métamère branchial complet (au point de vue glandulaire). *VERDUN*.

Thymus

Il se forme dans toutes les classes de vertébrés, aux dépens de bourgeons épithéliaux nés d'une région bien déterminée de la poche endodermique. Il provient en outre d'ébauches multiples dont le nombre varie suivant les groupes. Primitivement, dit *VERDUN*, il semble que toutes les fentes branchiales aient eu la propriété d'émettre un bourgeon thymique ; puis, à mesure qu'on s'élève dans la série, le nombre des ébauches diminue en même temps que l'une d'elles tend à prendre un développement prépondérant. Les types les plus complets se trouvent parmi les *SÉLACIENS* ; chez l'*Heptanchus*, les sept dernières fentes branchiales fournissent par leur région dorsale un bourgeon thymique ; chez la *Raie*, il y en a encore cinq (thymus II à thymus VI), l'*Acanthias* ne possède que quatre ébauches inégales, la dernière étant très rudimentaire.

Chez les *POISSONS OSSEUX*, *MAURER* rencontre cinq bourgeons issus de la partie dorsale de la poche branchiale (thymus II à thymus VI) qui se fusionnent plus tard en une masse unique.

D'après *MAURER*, les *BATRACIENS URODÈLES* montrent primitivement des épaisissements dorsaux de leurs cinq fentes branchiales (thymus I à thymus V) ; les deux premiers s'atrophient de bonne heure, tandis que les autres se développent et se soudent pour constituer le thymus définitif. Chez le triton, la salamandre

c'est la troisième poche branchiale qui donne l'ébauche thymique la plus considérable (MAURER, 1888).

Chez les *BATRACIENS ANOURES*, les deux premières fentes seulement produisent un bourgeon thymique (thymus I et II), le premier disparaît presque aussitôt, de sorte que le thymus tout entier dérive chez ces animaux de la deuxième fente branchiale.

Les *REPTILES* occupent au point de vue des origines du thymus, un rang intermédiaire dans la série des chordés.

En 1886, DE MEURON signale l'existence de quatre fentes branchiales chez l'embryon de *Lacerta viridis*. La deuxième, la troisième et peut-être la quatrième de ces fentes produisent par bourgeonnement de leur paroi dorsale des sortes d'appendices qui se transforment ultérieurement en thymus. Au cours du développement ces différentes ébauches se réunissent entre elles et constituent ainsi l'organe définitif.

Vers la même époque, VAN BEMMELEN (1889) décrit cinq fentes branchiales chez l'embryon de *Lacerta*. La quatrième et la cinquième s'atrophient rapidement tandis que les deuxième et troisième donnent naissance au thymus. C'est aussi aux quatrième et cinquième fentes que VAN BEMMELEN attribue le rôle de donner le thymus chez *Tropidonotus natrix* et aux deuxième (simple bourgeon) et troisième fentes (évaginations multiples) chez *Chelonia viridis*.

En 1899 MAURER confirme les recherches de DE MEURON sur l'existence de quatre fentes branchiales chez *Lacerta*; il fait dériver le thymus des trois premières.

Un peu plus tard, PRENANT et SAINT-RÉMY étudient à nouveau l'évolution des dérivés branchiaux des *SAURIENS* et des *OPHIDIENS*; en ce qui concerne l'organogénèse des glandes thymiques ils arrivent aux conclusions suivantes : chez l'Orvet, les deuxième et troisième fentes donnent chacune une évagination dorso-interne devenant respectivement le thymus antérieur et le thymus postérieur. Chez *Lacerta* la deuxième fente fournit l'ébauche du thymus antérieur et la troisième fente donne deux ébauches, l'une dorsale, assez considérable, l'autre ventrale, petite, qui en se fusionnant constituent le thymus postérieur.

Chez les *OPHIDIENS* (*Coluber Æsculapii* et *Trop. natrix*) les première et deuxième fentes donnent des ébauches thymiques transitoires; la troisième fente donne un nodule thymique et les quatrième et cinquième respectivement le thymus antérieur et le thymus postérieur.

Les *OISEAUX* présentent des bourgeons thymiques des troisième et quatrième fentes, avec une prédominance marquée du thymus III. D'après VAN BEMMELEN il existerait aussi chez l'embryon de Poulet au point correspondant de la deuxième fente, un épaissement épithélial s'atrophiant de très bonne heure (thymus II). D'après VERDUN il y a peut-être lieu d'envisager en outre, dans ce groupe, la possibilité d'une différenciation plus tardive de grains thymiques provenant de poches branchiales avortées, faisant suite à la quatrième et ayant laissé quelques rudiments incorporés à l'ébauche post-branchiale.

Chez les *MAMMIFÈRES*, l'évolution du thymus s'effectue suivant un mécanisme assez différent à première vue de celui que l'on trouve dans les autres classes. Les ébauches thymiques sont représentées non par un bourgeon plein, mais par un diverticule en doigt de gant ; ce dernier occupe non la partie dorsale mais la face ventrale des poches, et au lieu de pousser de bas en haut, du côté de la tête comme chez les Oiseaux, il s'allonge au contraire en sens opposé et descend vers le thorax.

Cette disposition particulière à part, le développement du thymus chez les Mammifères ressemble beaucoup à celui des Oiseaux. L'ébauche principale dérive en effet de la troisième poche branchiale (thymus III). La présence du thymus IV, toujours petit, a été constatée dans un certain nombre de cas ; VERDUN l'a vu chez le Chat, NICOLAS chez le Hérisson ; il est possible, suggère VERDUN, qu'on puisse le rencontrer chez d'autres animaux. Chez les Mammifères domestiques : Veau, Mouton, Cheval, Chèvre, le thymus IV se trouverait d'après GROSCHUFF à des degrés de développement fort variables, d'une façon constante chez le Veau, occasionnellement chez le Mouton, à l'état de trace chez le Cheval et la Chèvre.

Exceptionnellement on peut rencontrer encore, chez le Lapin, un bourgeon thymique tout à fait rudimentaire et à disparition très précoce, au niveau de la deuxième fente (VERDUN).

En résumé, tous les Mammifères possèdent un thymus III, quelques-uns sont pourvus d'un thymus IV rudimentaire ; parfois, chez le jeune embryon un thymus II est légèrement indiqué.

Pour VERDUN, DE MEURON, MULL, VAN BEMMELEN, PRENANT, le thymus est d'origine purement endodermique.

KASTSCHENKO aurait vu une vésicule thymique ectodermique s'isoler du fond du troisième sillon et entrer en connexion plus ou moins intime avec la tête du thymus.

Dans les différentes classes de vertébrés il y a donc homologie complète en ce qui concerne le développement du thymus.

Parathyroïdes

Synonymie. — Glandules parathyroïdes (SANDSTROEM), Glandules thyroïdiennes (GLEY), Thyroïdes accessoires (HOFMEISTER), Corps épithéliaux (KOHN), Corps épithéliaux branchiaux (v. VEREBELY), Glandes accessoires (BLUMREICH), Thyroïdes accessoires (ZIELINSKI), Glandules branchiales (VERDUN).

Nous n'avons pas d'indications concernant la présence de parathyroïdes dans la classe des *POISSONS*.

Les *BATRACIENS URODÉLES* et *ANOURES* possèdent trois corpuscules épithéliaux (MAURER).

Chez les *REPTILES OPHIDIENS* et les *CHÉLONIENS* (?) il y aurait deux parathyroïdes ébauchées (para. II et III), les *Sauriens* en auraient trois (gl. II, III et IV), la parathyroïde III doit se trouver chez les *Crocodiliens*, ainsi que chez l'orvet (PRENANT).

Chez les *OISEAUX*, DE MEURON signale deux nodules ventraux des troisième et quatrième fentes s'incorporant au thymus, mais gardant longtemps un aspect épithélial.

VERDUN a trouvé d'une façon constante les glandules III et IV chez toutes les espèces examinées par lui (Voir : *Appareil thyro-parathyroïdien de la poule*, p. 74).

Les *MAMMIFÈRES* présentent comme les oiseaux deux paires de parathyroïdes (III et IV). La parathyroïde III a été déterminée par PRENANT sous la dénomination de *glandule thymique* ; la parathyroïde IV est appelée par PRENANT, SIMON, *glandule thyroïdienne* ou *parathyroïde* proprement dite.

Certains Mammifères : Porc, Hérisson, Taupe, Musaraigne, Cobaye, Rat, Campagnol, Phoque, Sarigue, ne possèdent que la glandule III ; mais il est possible toutefois, si l'on pouvait examiner de très jeunes embryons de tous ces types, qu'on puisse trouver peut-être des vestiges de la glandule IV, comme cela a été vu notamment pour le Porc et la Taupe.

En résumé, nous voyons que dans les différentes classes de Vertébrés ce sont les métamères III et IV qui sont les plus constants ; aucun animal actuellement connu ne possède les deux sortes d'organes sur toutes ses fentes branchiales ; ils en ont donc subi une réduc-

tion plus ou moins notable, réduction qui a progressé des deux extrémités vers la région moyenne.

« Ce sont les Oiseaux qui au point de vue de la constance des métamères III et IV présentent le plus de fixité. Les Mammifères au contraire présentent des formes beaucoup plus variables, et il faut noter que la régression des thymus ne se fait pas toujours parallèlement à celle des glandules qui font preuve d'une plus grande fixité » (VERDUN.)

2° APPAREIL THYROÏDIEN PROPREMENT DIT

Thyroïdes

Comme nous l'avons dit la thyroïde est formée chez les Mammifères de deux parties, l'une d'elles la plus importante et qui constitue la thyroïde proprement dite est un diverticule du pharynx, les deux autres sont des saccules dont l'origine est controversée, mais qui, chez les Mammifères au moins, tirent leur origine de la quatrième poche branchiale. Chez les Mammifères, thyroïde médiane et thyroïdes latérales s'associent pour former la thyroïde définitive ; dans les autres classes de vertébrés ces deux formations restent distinctes.

Thyroïde médiane

POISSONS. — La thyroïde médiane a été vue pour la première fois par SCHULZE chez les *Cyclostomes*. Elle a d'ailleurs été confondue par cet auteur avec le thymus ; W. MULLER l'a reconnue nettement chez l'Ammocète. C'est un organe glandulaire en forme de gouttière occupant la ligne médiane du plancher du pharynx, de la première à la quatrième fente branchiale ; cet organe communique avec la cavité bucco-pharyngienne par l'intermédiaire d'un orifice très étroit, situé entre la troisième et la quatrième fente. Chez le *Petromyzon* l'orifice se ferme, la thyroïde subit une modification régressive et se résout en un certain nombre de vésicules ainsi que

l'ont constaté CALBERLA, SCOTT et d'autres (Voyez : *Thyroïde chez les Poissons*, p. 84).

Chez les SÉLACIENS, MECKEL a signalé le premier l'existence de la thyroïde médiane; elle prend naissance au niveau de l'arc mandibulaire en avant de la fente hyo-mandibulaire.

A ce niveau, la paroi ventrale du pharynx se déprime de dedans en dehors sous la forme d'un petit bourgeon creux; bientôt ce bourgeon devient solide, il se pédiculise puis se sépare finalement, par rupture de son pédicule, de la paroi qui lui a donné naissance. La thyroïde médiane grossit, se recreuse; elle est bientôt envahie par le tissu mésodermique qui la pénètre, la disloque en boyaux cellulaires, lesquels à leur tour s'étranglent pour donner naissance aux follicules thyroïdiens. Chez l'adulte, ceux-ci se trouvent groupés en amas plus ou moins importants, plus ou moins espacés (v. p. 84). MAURER a montré que la thyroïde médiane des *Téléostéens* était placée dans la même région que celle occupée par cet organe chez les Sélaciens, c'est-à-dire au niveau du deuxième arc branchial.

BATRACIENS. — La thyroïde des batraciens a été étudiée par W. MULLER, GÖTTE, DE MEURON. Elle prend naissance au niveau du deuxième arc branchial; elle débute par un bourgeon creux (MULLER, GÖTTE, MAURER) devenant massif au moment où il se sépare de l'épithélium dont il tire son origine.

Plus tard la thyroïde se divise en deux lobes.

REPTILES. — Comme chez les Poissons et les Batraciens, la thyroïde médiane naît sur la paroi ventrale du pharynx au niveau des deuxième fentes branchiales. Elle apparaît comme un bourgeon plein qui s'isole du pharynx, se creuse ensuite et s'étale transversalement en avant de la trachée. Chez le Lézard, d'après DE MEURON et CRISTIANI elle s'étrangle dans sa région médiane sans toutefois se diviser complètement. Chez les *Ophidiens*, elle forme une masse ovulaire.

OISEAUX. — Dès 1843 REMAK avait observé la formation, aux dépens de la paroi antérieure du pharynx, de la thyroïde médiane du Poulet.

D'après VERDUN qui reprend avec beaucoup de soins, après GÖTTE, W. MULLER, SÖSSEL, FISCHELIS, DE MEURON, MALL, l'étude de l'embryogénèse de la thyroïde chez le Poulet, cet organe débute par une évagination qui déprime la face postérieure du bulbe aortique et s'isole de l'épithélium qui lui a donné naissance sous

forme d'une vésicule d'abord creuse, puis pleine. Cette ébauche ne tarde pas à se diviser en deux lobes arrondis ou ovalaires qui se portent de chaque côté de la ligne médiane à la rencontre des dérivés branchiaux.

MAMMIFÈRES. — KÖLLIKER a montré que la thyroïde prend naissance chez le Lapin sous forme d'un bourgeon impair et médian issu de la paroi ventrale du pharynx au niveau des deuxième arcs branchiaux. Pour WÆLFLE et STIEDA, cette glande dérive au contraire de deux ébauches latérales paires (Porc, Mouton) issues d'une fente branchiale que ces auteurs ne déterminent pas exactement.

D'après BORN il y aurait en réalité trois ébauches thyroïdiennes primitivement distinctes et se fusionnant plus tard en une masse commune : la thyroïde médiane de KÖLLIKER et les thyroïdes latérales dérivées des quatrième poches branchiales. Cette double origine est confirmée par FISCHER, KASTCHENKO, PIERSON, DE MEURON, PRENANT, SIMON, HIS, TOURNEUX, VERDUN.

Chez l'homme l'ébauche impaire (thyroïde médiane) de la glande thyroïde est en connexion avec la racine de la langue par l'intermédiaire du canal thyro-glosse. Ce canal s'allonge au fur et à mesure que la glande thyroïde s'éloigne de son lieu de formation ; il se transforme en un canalicule épithélial dont l'orifice persiste, pendant toute la durée de la vie, à la surface de la racine de la langue ; cet orifice permanent est le *foramen cæcum*. Quant au canalicule lui-même, il s'atrophie généralement.

Thyroïdes latérales

Le développement des thyroïdes latérales a été suivi chez les Poissons *Sélaciens* et les *Ganoïdes* (corps supra-péricardiques de VAN BEMMELEN), les *Amphibiens* (thyroïdes accessoires de DE MEURON, corps post-branchiaux de MAURER), les *Reptiles* (Van BEMMELEN, DE MEURON, PRENANT), les *Oiseaux* (thyroïdes accessoires de REMAK, cinquième poche de KASTSCHENKO, corps Y de MALL) et les *Mammifères* (corps énigmatiques de KÖLLIKER, thyroïdes latérales ou postérieures de WÆLFLE, STIEDA, BORN, HIS, KASTSCHENKO, PRENANT, SIMON); chez certains types elles n'évoluent que d'un seul côté, tantôt à droite (*Acanthias*), tantôt à gauche (*Batraciens* *Urodèles*, *Lézard*, *Orvet*) et chez d'autres elles semblent faire défaut (*Heptanchus*, *Téléostéens*).

Les ébauches paires de la glande thyroïde ont fait l'objet des recherches minutieuses de BORN, HIS, KATSCHENKO, DE MEURON, etc. Chez les *Sélaciens* les corps supra-péricardiques de VAN BEMMELEN naissent sous forme d'évaginations de l'épithélium de la cavité branchiale, en arrière de la dernière paire de fentes branchiales et au voisinage de l'extrémité antérieure du cœur.

Chez les *AMPHIBIENS*, quelque temps après l'apparition de l'ébauche impaire de l'organe se forment deux évaginations creuses de l'épithélium de la face ventrale du pharynx, en arrière du dernier arc branchial et en continuité avec la dernière fente branchiale. Ces deux évaginations viennent se placer immédiatement aux deux côtés de l'entrée du larynx.

Chez les *OISEAUX*, les thyroïdes latérales ont été signalées par REMAK, GÖTTE, SÆSSEL. DE MEURON les a vues se former en arrière des quatrièmes fentes branchiales ; il les considère comme homologues des corps supra-péricardiques des *Sélaciens* et des thyroïdes latérales des Mammifères.

POUR VAN BEMMELEN il existerait une fente rudimentaire d'où dériverait la thyroïde latérale.

POUR VERDUN les thyroïdes latérales dérivent du pharynx. « En arrière et en dedans des dernières fentes branchiales la paroi du pharynx donne naissance de chaque côté à un diverticule (thyroïde latérale ou corps post-branchial) qui débouche dans le canal bucco-pharyngien par un orifice qui lui est commun avec la quatrième poche. Ce diverticule se transforme en une vésicule épithéliale qui se détache bientôt du pharynx et de la glandule IV ; elle se place, à gauche, en arrière de la bifurcation du tronc brachio-céphalique artériel, au voisinage immédiat des dérivés branchiaux ; à droite, un peu au-dessous et en arrière de ce tronc et au-dessus de la crosse aortique. A partir du dixième jour, cette vésicule se modifie et donne naissance à un organe spécial, corps ou glande post-branchial. »

Le corps post-branchial ou thyroïde latérale offre à l'état adulte une structure assez compliquée. Il comprend : 1° un parenchyme glandulaire spécial composé de tractus et de lobules épithéliaux pleins, séparés par une trame conjonctive généralement réduite et peu vascularisée. Au sein de ce tissu spécial dont la structure diffère même à première vue de celle des autres organes seraient en nombre variable des cavités arrondies ou irrégulières, tapissées par un épithélium cubique ou cylindrique, cilié par places chez le Canard ; 2° on peut constater en outre la présence d'une petite

glandule branchiale et de grains thymiques faisant corps avec le parenchyme spécial ou même complètement englobés par lui.

Au cours de son accroissement, le corps post-branchial s'insinue parfois entre les divers organes ; on le voit dans certains cas entourer, au moins en partie, la glande carotidienne ; il peut être également adjacent à la thyroïde, mais ne montre aucune tendance à se confondre avec elle (VERDUN).

En ce qui concerne la situation définitive des thyroïdes latérales, il existe entre les diverses classes de vertébrés des différences considérables. Chez les *Sélaciens* les thyroïdes latérales (corps supra-péricardiques) sont très éloignées de la glande thyroïde médiane ; elles sont situées au voisinage du cœur. Chez les autres vertébrés elles se rapprochent plus ou moins de la glande thyroïde médiane, d'où leur nom de glandes thyroïdes accessoires. Chez les mammifères et chez l'homme ce rapprochement est tel qu'elles se fusionnent complètement avec l'ébauche impaire. Nous allons en étudier, chez les *Mammifères*, la genèse et la signification.

D'après BORN et FISCHELIS ce sont les quatrièmes poches branchiales elles-mêmes qui évoluent de façon à se transformer en thyroïdes latérales. HIS et DE MEURON les font naître de deux diverticules se produisant sur la paroi antérieure du pharynx au voisinage immédiat de l'ouverture de la quatrième poche (extrémité du sillon arciforme de HIS).

DE MEURON considère ces formations comme homologues aux thyroïdes latérales des Oiseaux et des Reptiles et aux corps supra-péricardiques des Sélaciens.

PRENANT qui a étudié la formation des thyroïdes latérales du Mouton les a vues dériver d'un ventricule ventral de la quatrième poche lequel figure d'abord une sorte de vésicule épithéliale qui enveloppe peu à peu les cordons glandulaires de la thyroïde médiane. A ce moment la paroi de la vésicule bourgeonne à son tour et produit des tractus épithéliaux qui se juxtaposent à ceux de l'ébauche médiane. Sa cavité persiste au sein du parenchyme thyroïdien sous forme d'une sorte de kyste allongé et anfractueux que PRENANT considère comme un conduit excréteur de la thyroïde ayant perdu (comme le canal thyroéglotte) sa fonction primitive ; ce canal est le canal central de la thyroïde.

VERDUN a vu chez le Chat que la quatrième poche présente un diverticule ventral et interne s'abouchant avec elle au point où elle s'ouvre dans la cavité pharyngienne. Ce cul-de-sac serait en réalité une formation autonome et répondrait à la thyroïde latérale ou corps post-branchial. La quatrième poche avec ses dérivés

et les thyroïdes latérales se trouve placée dans la suite à la face interne du lobe correspondant de la thyroïde. Celui-ci entoure et englobe plus ou moins complètement toute l'ébauche latérale. Quels sont définitivement les rapports de la thyroïde médiane avec les thyroïdes latérales?

HERTWIG dit : « Chez les Mammifères et chez l'Homme, thyroïde médiane et thyroïdes latérales constituent un organe en forme de fer à cheval disposé autour du larynx. Il y a à remarquer en outre que les ébauches latérales sont très petites relativement à l'ébauche médiane, du moins au moment où elles se fusionnent avec elles. C'est sur ce fait que s'appuie KASTSCHENKO pour soutenir, à juste titre croyons-nous, que les ébauches latérales ne contribuent pas pour une part importante à la formation de la glande thyroïde tout entière. » Au contraire d'HERTWIG, HIS prétend que chez l'Homme, c'est à leurs dépens que se développent les lobes latéraux, volumineux, de l'organe, tandis que l'ébauche médiane, impaire, ne fournirait que l'isthme du corps thyroïde. Cette opinion de HIS ne paraît pas avoir eu d'écho.

Mais beaucoup d'auteurs admettent la fusion des tissus de ces deux ébauches.

Pour BORN les deux ébauches, médiane et latérales, se fusionnent et deviennent bientôt indistinguables. D'après KASTSCHENKO la structure des deux tissus, chez le Porc, est à tel point semblable qu'on ne peut plus les dissocier l'un de l'autre, une fois leur soudure réalisée. FISCHELIS et DE MEURON admettent la juxtaposition et l'intrication des deux tissus, mais ne voient pas l'anastomose entre les productions épithéliales des deux organes. Par contre SIMON admet la transformation des boyaux épithéliaux issus des ébauches latérales en vésicules thyroïdiennes d'après ses études sur le Cobaye, le Lapin, le Veau, le Porc et le Chat. De même GROSCHUF est d'avis que la thyroïde latérale est assimilée par la thyroïde médiane, celle-ci pouvant aussi, selon cet auteur, s'assimiler la glande parathyroïdienne dérivée de la quatrième poche; thyroïde latérale et glandule étant capables l'une et l'autre de donner du tissu thyroïdien vrai. NICOLAS est également porté à admettre chez le Hérisson, la métamorphose des boyaux de la glande latérale en vésicules colloïdes. PRENANT reste sur la réserve et ne conclut ni dans un sens ni dans un autre, nous verrons toutefois que cet auteur est plutôt de l'avis d'HERMANN et de VERDUN.

Pour VERDUN on peut observer la « juxtaposition, l'anastomose et la pénétration » (JACOBY) réciproque des deux formations. Mais la glande latérale ou post-branchiale aussi longtemps qu'elle existe

est toujours reconnaissable au sein du parenchyme thyroïdien où ses vestiges occupent le hile vasculo-conjonctif des lobes latéraux (PRENANT).

« Ces vestiges se présentent soit comme des kystes arrondis ou anfractueux, soit comme des amas épithéliaux généralement disposés en boyaux ramifiés ou en lobules d'aspect acineux, plus rarement massifs. Dans ces amas, on voit un nombre variable de petites cavités arrondies, bordées de cellules cylindriques ou cubiques.

« Les formations issues de l'ébauche latérale peuvent revêtir l'aspect de lobules bien limités, isolés par une membrane plus ou moins épaisse du tissu thyroïdien dont elles diffèrent également par leur structure et par leur aspect général. Mais cette séparation nette n'existe jamais que pour une partie d'entre elles. En suivant la série des coupes on voit la capsule s'amincir et disparaître dans des régions assez étendues ; à ce niveau, les épithéliums des deux glandes se juxtaposent fréquemment sans qu'il soit possible de constater la présence d'une barrière connective. En même temps la glande latérale émet des prolongements irréguliers qui s'enfoncent à quelque distance dans la thyroïde médiane ; il en résulte souvent un tel enchevêtrement des deux parenchyms qu'on a beaucoup de peine à distinguer ce qui appartient à chacun d'eux. Les boyaux latéraux s'infiltrant et se perdent en quelque sorte dans les interstices des vésicules thyroïdiennes. »

Il y a donc sans aucun doute contiguité immédiate des deux sortes d'épithéliums et intrication réciproque des formations glandulaires. Pourtant, pour VERDUN, « cette sorte de fusionnement des deux tissus ne constitue pas une preuve suffisante pour faire admettre que les vestiges latéraux donnent naissance à un parenchyme glandulaire identique à celui qui est issu de l'ébauche médiane. » Aussi exclut-il les vestiges post-branchiaux de toute participation à l'histogénèse de la glande thyroïde qui serait donc formée uniquement par l'ébauche médiane ; il repousse donc très catégoriquement l'hypothèse de BORN.

Il fait remarquer que la thyroïde latérale offre chez les Oiseaux une structure caractéristique et spéciale ; or, chez ces animaux, la thyroïde latérale évolue d'une façon absolument indépendante de la thyroïde médiane, qu'elle soit d'ailleurs placée au contact de cette glande ou qu'elle soit éloignée d'elle. Chez certains Mammifères (dromadaire) la thyroïde latérale offre une ressemblance histologique frappante avec celle des Oiseaux (Canard) ; on ne saurait donc mettre en doute l'identité des deux organes chez les Mammifères et les Oiseaux.

En conclusion, nous dirons donc d'après les travaux de HERMANN et de VERDUN et avec PRENANT que les thyroïdes latérales « sont chez les Mammifères, des vestiges ancestraux d'organes d'ailleurs bien distincts de la thyroïde principale (thyroïde médiane) chez les Reptiles et les Oiseaux par exemple. Leur polymorphisme, les variations individuelles qu'ils présentent, leur transformation cystoïde, leur atrophie précoce chez certaines espèces, témoignent qu'il s'agit d'organes en voie d'évolution et de disparition. »

- BORN. — *Zool. Anz.*, 1883, *Arch. f. mikr. Anat.*, XXII, 1883.
 CALBERLA et SCOTT. — *Morph. Jahrb.*, VII, 1882.
 DOHRN. — *Mitth. aus der Zool. Stat. z. Neapel.*, 1884-1885-1887 et 1888.
 FISCHER. — *Arch. f. mikr. Anat.*, XXV, 1885.
 GÖTTE. — *Die Entwicklungs. gesch. der Unke.*, Leipzig, 1875.
 GROSCHUFF K. — *Anat. Anz.*, 1896.
 HIS. — a) *Anat. mensch. embryonen.*, Leipzig, 1885; b) *Arch. f. Anat.*, VON HIS et BRAUNE, 1886 et 1889.
 KATSCHENKO. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 1887.
 KÖLLIKER. — *Traité d'Embryologie de l'Homme et des animaux supérieurs. Trad. franç. de SCHNEIDER*, Paris, 1882.
 MALL F. — *Stud. f. the biol. Lab. John Hopkins. Univ.*, Baltimore, IV, 1888.
 MAURER F. — *Jen. Zeitsch. f. Nat.*, XIX, 1885.
 MAURER. — *Morph. Jahr.*, VI, 1886.
 MECKEL — *Abhandlungen aus der menschlichen und vergleich. Anat. und Physiol.*, Halle, 1806.
 DE MEURON. — *Recueil. Zool. Suisse.*, T. III, 1886.
 MÜLLER W. — *Jenais. Zeitsch. f. Naturwissen. und. Med.*, VII, 1873.
 NICOLAS. — *Bibliog. Anat.*, 1896, 1897.
 NICOLAS. — *Bull. Soc. Sc.*, Nancy, 1893.
 PIERSOL. — *Zeitsch. f. wiss. Zool.*, XLVII, 1888.
 PRENANT — a) *Journ. Anat. et Physiol.*, 1892; b) *La Cellule*, X, 1894; c) *Anat. Anz.*, 1896; d) *Eléments d'Embryologie de l'Homme et des Vertébrés*, Paris, 1896; e) *Arch. de Physiol. norm. et pathol.*, 1896; f) *Bull. Soc. d. Sciences de Nancy*, 1896.
 REMAK. — *Untersuchung. über. die Entwickel. d. Wirbelthiere.*, Berlin, 1855.
 SIMON. — *Thèse de Nancy*, 1896.
 SOULIÉ et VERDUN. — a) *C. R. Soc. Biol.*, 1897; b) *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 1897.
 STIEDA. — *Untersuch. üb. d. Entwickelung. d. gl. thymus, gl. thyroïden und gl. carotica*, Leipzig, 1881.
 TOURNEUX et VERDUN. — a) *C. R. Soc. Biol.*, 1896, 1897; b) *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 1897.
 TOURNEUX et HERMANN. — *Diction. encyclop. d. Sc. Méd.*, art : *thymus et thyroïde*, Paris.
 VAN BEMMELN. — *Mitth. aus. d. Zool. Stat. zu. Neapel*, VI, 1885.
 VAN BEMMELN. — *Zool. Anz.*, 1886, 1887, 1889.
 VERDUN. — a) *C. R. Soc. Biol.*, 1896, 1897, 1898; b) *Thèse de Toulouse*, 1897 (Médecine); c) *Thèse de Toulouse*, 1898 (Sciences).
 WELFLER. — *Ueber die Entwickelung und d. Bau. d. Schilddrüse.*, Berlin, 1880.

DEUXIÈME PARTIE

Thyroïdes et Parathyroïdes

CHAPITRE PREMIER

Topographie et Structure de l'appareil thyro-parathyroïdien

chez les

MAMMIFÈRES

Chez les *Mammifères* les glandes thyroïdes et parathyroïdes sont toujours présentes. On les trouve habituellement de chaque côté de la trachée et, le plus souvent, au-dessus de l'extrémité postérieure du larynx.

I^o GLANDES THYROÏDES

Les glandes thyroïdes sont représentées par deux lobes glandulaires, un lobe de chaque côté de la trachée, réunis ou non par un isthme de même tissu. Les lobes varient considérablement dans leur aspect, mais ils présentent usuellement une surface externe ou latérale, convexe, et une surface interne ou trachéale, concave.

La couleur des lobes thyroïdes est rose clair ou brun.

Leur volume est essentiellement variable selon l'espèce animale. En général les deux lobes sont de même volume, mais toutefois l'un

des lobes peut être plus volumineux que l'autre. Il n'est pas rare de les voir se prolonger dans leur partie postérieure par un éperon glandulaire qui peut s'insinuer entre la trachée et l'œsophage. On trouve chez quelques Mammifères des thyroïdes accessoires et par occasion des formations kystiques, à colloïde. La glande thyroïde des Mammifères, et d'une façon générale celle de tous les Vertébrés, est une *glande close*, c'est-à-dire une glande dont le produit de sécrétion n'est pas rejeté à l'extérieur; elle est dépourvue de canal excréteur. Sa structure est tout à fait caractéristique et ne saurait être confondue avec aucune autre. Elle se compose de *vésicules* tapissées par un épithélium simple à cellules cubiques. La forme des vésicules est variable; le plus souvent elles sont sphériques ou plus ou moins ellipsoïdales; on peut rencontrer des vésicules sans forme géométrique précise, et, dans certains cas d'hyperplasie, comme on peut le voir chez le chien à léger goitre, les vésicules prennent des formes très diverses, comparables à celles des pièces d'un jeu de patience; elles sont à bords plus ou moins découpés. Normalement leur volume diffère d'une vésicule à l'autre. Les vésicules thyroïdiennes sont plongées dans du tissu conjonctif peu abondant, résultant de l'envoi à l'intérieur, par la capsule conjonctive périphérique, de septa conjonctifs. Les vésicules thyroïdiennes ne se pénètrent pas, elles ne communiquent pas entre elles, elles forment un appareil sécréteur indépendant. Dans le tissu conjonctif qui les limite chevauchent les capillaires sanguins, les lymphatiques et les nerfs. Les lobes sont divisés en lobules séparés par du tissu conjonctif.

L'*épithélium sécrétoire* présente à considérer deux types cellulaires; l'un de ceux-ci est représenté par des cellules peu colorables, dites à protoplasma chromophile, remplies d'une substance claire, ce sont les *cellules principales* (LANGENDORFF); ces cellules sont les plus nombreuses; les autres dites : *cellules colloïdes* ont un protoplasma renfermant des grains de substance particulière " la substance colloïde " d'aspect très réfringent, très chromophile et plus exactement très oxyphile; l'éosine, l'acide picrique colorent cette substance avec intensité. D'après PRENANT ces deux sortes de cellules représentent deux phases d'activité d'une seule et même espèce cellulaire. La cellule principale représente la cellule au repos, la cellule chromophile à contenu colloïde représente la cellule en activité, dont l'état chromophile serait le premier stade (théorie d'ANDERSSON). Le produit de sécrétion ou " colloïde ", ainsi désigné en raison de sa consistance de colle, de gelée, s'accumule dans les vésicules et s'élimine par les vaisseaux lymphatiques; dans ces

derniers on peut le reconnaître sous forme de coagulum oxyphile. Pour BRÜCKNER, la substance colloïde thyroïdienne résulte du mélange des deux substances chromophobe et chromophile ; elles sont toutes deux homogènes. D'après BRÜCKNER (1) la substance chromophobe brunirait par l'acide osmique, légèrement chez le Lapin, plus fortement chez le Chat, restant jaune chez le Chien, elle ne fixerait aucun agent colorant ; par contre la substance chromophile fixe la majeure partie des couleurs d'aniline. La sécrétion chromophobe se produirait la première et s'observe dans presque toutes les grandes vésicules. D'après BRÜCKNER la substance chromophobe et la substance chromophile ne seraient pas deux étapes successives d'une même activité cellulaire, mais seraient sécrétées par deux sortes de cellules bien différentes. La sécrétion chromophile étant réalisée par des cellules non décrites avant BRÜCKNER et que celui-ci considère comme une sorte de cellules basales.

CELLULES BASALES DE BRÜCKNER

Chez le Lapin, BRÜCKNER aurait constaté des cellules réunies par groupes de 2 ou 3 ou 4, quelquefois plus, sous la couche épithéliale ; elles ont, dit-il, un protoplasma opaque, rigide, qui brunit par l' OsO_4 comme le colloïde chromophobe, le noyau se teint uniformément et énergiquement par l'hématoxyline au fer. Chez le Chien ces cellules basales sont plus grandes que les cellules épithéliales proprement dites ; leur protoplasma devient jaunâtre par l' OsO_4 comme le colloïde chromophobe de cette espèce animale, le noyau est énorme, vésiculeux, il possède un seul grand nucléole et 2 ou 3 grains de chromatine. Chez le Chat, ces cellules ont rarement une situation basale ; presque toujours elles sont situées entre les cellules de la couche épithéliale, on ne les reconnaît que par la teinte brun foncé qu'elles prennent, comme le colloïde chromophobe sous l'influence de l'acide osmique. Ainsi ces cellules sécrèteraient le colloïde chromophobe ; celui-ci apparaît le premier, les grains chromophiles sécrétés par les cellules thyroïdiennes ordinaires y tombent ; par la fonte de ces granulations au fur et à mesure de leur production, ou peut-être même par une combinaison chimique, le colloïde chromophobe se transforme graduellement dans la variété chromophile, adulte, qui remplit les grandes vésicules.

(1) BRÜCKNER J. — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, 11 février, p. 481.

Nous n'avons pas eu connaissance de travaux confirmatifs des faits exposés par BRÜCKNER ; mais, en dehors de ces cellules basales dont l'existence avant d'être admise mérite confirmation, certains auteurs se sont élevés contre la division proposée par LANGENDORFF (1) ; c'est ainsi que RENAULT (2) « considère toutes les cellules épithéliales des grains (vésicules) thyroïdiens comme équivalentes. En premier lieu parce qu'elles se montrent telles à l'état vivant dans le sérum artificiel, alors que pas une goutte sarcodique n'est émise par elles ; en second lieu, parce qu'elles présentent également une constitution identique quand elles ont été fixées net par une injection interstitielle de liquide osmio-picro-argentique. »

Voies d'excrétion

Le système lymphatique constitue la voie d'excrétion des cellules thyroïdiennes ; celle-ci a fait l'objet d'études minutieuses.

Dès 1877 ZEISS (3) est d'avis que la substance colloïde s'élimine par les voies lymphatiques. BIONDI, LANGENDORFF soutiennent un peu plus tard la même idée, aujourd'hui acceptée par presque tous. RENAULT a fait personnellement une étude très soignée des lymphatiques intra-lobulaires et inter-lobulaires. On discute seulement aujourd'hui sur le mécanisme du passage du « colloïde » de l'intérieur des vésicules jusque dans les lymphatiques.

Pour LANGENDORFF (4) le passage de la masse colloïde de la vésicule aux lymphatiques se fait par effraction de la paroi vésiculaire. LANGENDORFF soutient également l'opinion que deux vésicules ou follicules voisins peuvent se réunir. Cette réunion serait le résultat de la pression croissante des masses colloïdes ; cette pression compromet à un moment donné l'intégrité d'une partie du revêtement épithélial, le protoplasma disparaît, le noyau se contracte, le corps cellulaire est imprégné de colloïde ; l'endothélium (membrane basale vraisemblablement) doit aussi céder et le colloïde de deux follicules se réunit.

Pareille opinion avait été soutenue par BIONDI en 1888. Pour BIONDI la croissance du follicule n'est pas indéfinie. A partir d'un

(1) LANGENDORFF. — *Archiv. f. Anat. und Physiol.*, suppl. p. 219 ; 1889

(2) RENAULT. — *Traité d'Histologie.*, 1897, vol. II, 1^{er} fascicule, p. 570.

(3) ZEISS. — *Inaug. Dissertation*, Strasbourg 1877.

(4) LANGENDORFF. — *Biol. Centralb.*, 1889, vol. IX, et *Arch. f. Anat. und Physiol.*, Partie Physiol. Supplément 1889.

certain volume maximum des phénomènes de dégénérescence épithéliale se produisent, et cela, précisément du côté où se trouve un espace lymphatique.

ANDERSSON (1) et SCHMIDT (2) adoptent cette théorie : rupture du follicule dans les voies lymphatiques ; PODACK (3) observe des phénomènes d'involution analogue dans la thyroïde de l'homme ; par contre ZIELINSKA (4) ne peut confirmer la communication des vésicules avec les lymphatiques. Dans un travail récemment publié, MATSUNAGA (5) apporte ses résultats concernant ce point controversé du mécanisme en question. Cet auteur, qui a étudié des thyroïdes d'Homme, de Chien, de Chat, de Porc et de Lapin n'a pas réussi à rendre évidente la présence d'endroits de rupture vésiculaire avec déversement consécutif du contenu de la vésicule dans les voies lymphatiques.

A la vérité, on peut bien trouver parfois des ouvertures de la paroi folliculaire, mais ces ouvertures doivent être considérées comme des artifices de préparation. Pour lui la théorie de la rupture de la paroi des vésicules n'est pas soutenable. La présence d'amas cellulaires dégénérés contenus dans la vésicule résulte non d'une dégénérescence épithéliale conduisant à l'effraction mais de la fonte cellulaire partielle produite au moment de la formation du colloïde. D'ailleurs de tels débris cellulaires ne se rencontrent jamais dans les lymphatiques ; dans l'hypothèse de la pénétration du colloïde dans les lymphatiques par effraction, ces restes cellulaires devraient être entraînés dans ces voies, surtout si l'on admet avec LANGENDORFF que la cause de la dégénérescence cellulaire précédant et conduisant à la rupture, doit être reconnue comme étant la pression inter-folliculaire. On sait également que SCHMIDT explique l'impossibilité d'établir une preuve certaine de l'effraction épithéliale par suite de la réparation rapide de l'épithélium ; cette explication ne saurait être sérieusement discutée.

Un fait seul est indiscutable, c'est que le colloïde et les substances actives sécrétées par la glande thyroïde passent dans les voies lymphatiques ; MATSUNAGA prétend que ce n'est ni par fonte cellulaire, ni par effraction épithéliale mais par le moyen de *voies lymphatiques intercellulaires*.

L'existence de canalicules intercellulaires lymphatiques avait

(1) ANDERSSON. — *Arch. f. Anat. und. Physiol., Anat. Abth.* ; 1894.

(2) SCHMIDT. — *Arch. f. Mikrosk. Anat.*, vol XLVII, 1896.

(3) PODACK. — *Inaug. Dissertation.*, Kœnigsberg in P. 1893.

(4) ZIELINSKA. — *Archiv. v. Virchow.*, vol. CXXXVI, 1^{er} fasc. ; 1894.

(5) MATSUNAGA. — *Archiv. f. Anat. und Physiol., Anat. Abth.* ; 1909, p. 331

été soutenue déjà par HURTHLE (1). Sous ce nom HURTHLE désignait de petits espaces se colorant comme le colloïde et le plus souvent observés dans la glande en activité, rarement présents dans la glande au repos.

L. R. MULLER d'abord, puis KÖLLIKER mirent en doute l'existence de ces espaces intercellulaires. En employant la méthode des injections interstitielles de GEROTA faites à l'aide d'un liquide coloré avec du bleu de Berlin puis fixation ultérieure des pièces dans le formol à 4 %, MATSUNAGA a observé les images suivantes. Les vaisseaux lymphatiques qui parcourent le tissu séparant les follicules se divisent en ramuscules de plus en plus petits ; les dernières ramifications sont très minces, elles courent le long des différents groupes de follicules et donnent en dernière analyse des ramifications plus fines encore, lesquelles entourent d'un réseau les follicules isolés. De cette manière se forme un réseau interfolliculaire très élégant, sur le parcours duquel se trouvent, aux points nodaux, de fréquents élargissements. (*Fig. 1 et 2.*)

Du premier réseau de voies lymphatiques interfolliculaires se séparent encore de fines arborisations qui se dirigent à l'intérieur même de la vésicule, elles passent par conséquent entre les cellules de la paroi et sont dénommées *interépithéliales*. Il y en a deux variétés. Les unes passent entre les cellules épithéliales et se terminent à la limite cellulaire, c'est-à-dire au niveau du colloïde ; les autres, également dérivées des vaisseaux interfolliculaires contournent, dans certains cas, une cellule épithéliale ; dans d'autres cas elles entourent 1, 2, 3 (et même plus encore) cellules. La cellule épithéliale serait donc en définitive encerclée par un réseau lymphatique. Cette disposition a été observée par MATSUNAGA dans plusieurs espèces animales, il en admet l'existence chez celles où des difficultés techniques ne lui ont pas permis sa démonstration. Cette difficulté technique résulterait peut-être d'une disposition anatomique (des formations agissant comme soupapes) empêchant le reflux du colloïde vers l'intérieur de la vésicule ; en outre il faut également tenir compte d'un certain degré de pression intervésiculaire qui compromet naturellement le succès d'une injection rétrograde.

Dans le tissu que nous désignerons dans les lignes suivantes sous le nom de tissu intervésiculaire et que MATSUNAGA qualifie de " nids de cellules épithéliales " on trouve de très fins capillicules lymphatiques entourant les éléments isolés et formant des mailles élégantes

(1) HURTHLE. — *Arch. f. die gesammte Physiol.*, vol. LVI.

qui communiquent d'une part avec les espaces lymphatiques voisins et d'autre part avec les lymphatiques interfolliculaires. Au voisinage des veines les vaisseaux lymphatiques forment un lacis et aussi par places des sinus lymphatiques plus volumineux. Les voies lymphatiques interfolliculaires se réunissent peu à peu dans leur parcours et se jettent en définitive dans les voies lymphatiques interlobulaires. A la superficie du lobe se trouvent sous la capsule conjonctive de nombreuses et riches anastomoses entre ces vaisseaux. De ces dernières naissent les volumineux vaisseaux efférents

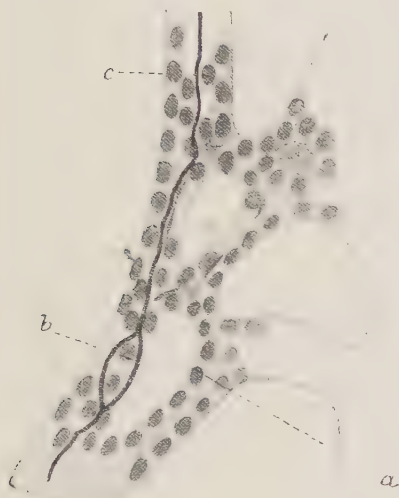


Fig. 1. — Thyroïde de Chien.

a) Follicule; b) les voies émanant de vaisseaux lymphatiques interfolliculaires entourent comme d'un cercle deux cellules épithéliales; c) voies lymphatiques interfolliculaires (d'ap. MATSUNAGA).

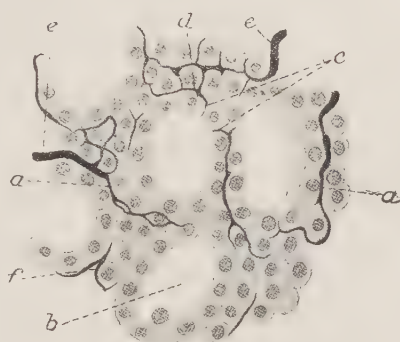


Fig. 2. — Thyroïde de Lapin.

a) Vaisseau lymphatique interfolliculaire; b) follicule; c) voies lymphatiques interépithéliales; d) voies lymphatiques intercellulaires visibles dans le tissu intervésiculaire; e) lymphatique interlobulaire; f) sinus lymphatique (d'ap. MATSUNAGA).

au niveau des cornes supérieure et inférieure et quelquefois dans toute la partie médiane du lobe glandulaire; ces vaisseaux gagnent les ganglions cervicaux antérieurs superficiels, les ganglions cervicaux antérieurs profonds et les ganglions paratrachéens.

L'existence de lymphatiques *intracellulaires* a été démontrée en 1909 par KUMITA dans le rein et les capsules surrénales. KUMITA

a figuré dans les *Archiv. f. Anat. und Physiol.*, 1909 de superbes préparations de ces lymphatiques; MATSUNAGA n'a pas réussi à mettre ces lymphatiques intracellulaires en évidence pour la thyroïde. Toutefois il a vu en certains cas des formations (*fig. 3*) qui pourraient être des lymphatiques intracellulaires, mais l'existence de ces formations n'est pas constante, on ne les trouve pas souvent. Il est possible que ces conduits intracellulaires se développent seulement au moment de l'activité glandulaire, à ce moment il se formerait des vacuoles qui seraient les dits conduits(?).



Fig 3
Lymphatiques inter et intracellulaires de la glande de thyroïde (d'ap. MATSUNAGA).

Nous ajouterons que RENAUT, RIVIÈRE, REGAUD et PETITJEAN avaient déjà démontré l'existence de lymphatiques intervésiculaires (lymphatiques interfolliculaires de MATSUNAGA). Pour ces auteurs, le réseau lymphatique de la thyroïde était composé de lymphatiques intervésiculaires en rapport direct avec les cavités vésiculaires, de confluent sacciformes formés de la réunion de plusieurs lymphatiques initiaux et placés entre des groupes de vésicules, de lymphatiques collecteurs qui entourent souvent les vaisseaux sanguins, de gaines périvasculaires; enfin, d'un réseau sous-capsulaire auquel aboutissent ces collecteurs et duquel partent les vaisseaux efférents.

Aux faits connus MATSUNAGA a donc ajouté l'existence des lymphatiques interépithéliaux.

D'après PÉPÈRE la substance colloïde serait éliminée par les veines interlobulaires, dans lesquelles il l'a identifiée.

La richesse des voies lymphatiques apporte la preuve la plus nette que ce sont elles qui, sans le moindre doute, assurent le transport de la colloïde et des substances issues du métabolisme de la cellule thyroïdienne. Au point de vue physiologique la démonstration certaine de l'existence d'une communication directe entre la vésicule et les lymphatiques est d'importance primordiale; c'est pourquoi nous avons cru devoir nous arrêter un peu longuement sur ces faits d'anatomie fine. Il en résulte qu'un système lymphatique particulièrement complexe s'est substitué au canal excréteur disparu et dont le seul vestige est le *foramen cæcum* de la base de la langue.

Nous devons toutefois signaler que si pour ASHER et FLACK par exemple (voir p. 26) la sécrétion thyroïdienne est bien éliminée par la voie lymphatique, ce qu'ils démontrent en retrouvant par injection de lymphé de goitre un phénomène caractéristique de la sécré-

tion thyroïdienne, CARLSON et WÆLFEL (1) ne sont pas de cet avis. Etudiant la production de lymphe chez le chien, ils observent que la production de la lymphe dans la thyroïde normale est relativement faible ; elle est inférieure à celle des glandes salivaires du côté correspondant. Chez le chien, la lymphe venue des lymphatiques des thyroïdes est évaluée à moins de 2 cm³ ; il n'y aurait pas non plus de relation entre le contenu de la glande en iode et la production de la lymphe ; dans la lymphe thyroïdienne on ne trouverait pas d'iode, les composés iodés en sont donc absents ou bien ils n'y sont présents qu'en trop petites quantités pour qu'on puisse, chimiquement, les mettre en évidence. D'où pour CARLSON et WÆLFEL la conclusion que la preuve n'est pas faite d'une relation entre la sécrétion thyroïdienne et l'iode des thyroïdes (Voir : sécrétion thyroïdienne, p. 97), ce qui confirmerait en quelque sorte les conclusions d'ASHER et FLACK refusant de reconnaître l'iodothyridine comme substance active de la thyroïde. Un des arguments les plus intéressants proposés par CARLSON et WÆLFEL dans la soutenance de leur thèse, est fourni par ce fait que la complète élimination de la lymphe thyroïdienne et parathyroïdienne pendant 36 à 48 heures chez des renards normaux — très sensibles à l'excrèse de l'appareil thyro-parathyroïdien — n'aboutit pas à l'apparition des symptômes de thyro-parathyroïdectomie. Aussi pour CARLSON et WÆLFEL il est peu vraisemblable que la voie lymphatique soit particulièrement empruntée par la sécrétion thyroïdienne ; ils estiment donc que lorsque l'on aura trouvé des réactifs assez sensibles pour faire la preuve inattaquable, de la présence des sécrétions thyroïdienne et parathyroïdienne dans les liquides de l'organisme, on trouvera très vraisemblablement que ces sécrétions sont plus concentrées dans le sang que dans la lymphe et qu'elles pénètrent directement dans le sang, bien plutôt qu'indirectement en empruntant la voie lymphatique.

Ainsi l'histologie et la physiologie ne paraissent pas être en accord parfait ; la question des voies d'excrétion de la sécrétion thyroïdienne, comme d'ailleurs la majeure partie des questions concernant la physiologie ou l'histo-physiologie de l'appareil thyro-parathyroïdien reste donc ouverte ; nous aurons, trop souvent, l'occasion de nous en apercevoir.

(1) CARLSON et WÆLFEL. — *The Journal of. Physiol.*, 1910, p. 32.

Vaisseaux et Nerfs

Chez les *Mammifères*, chez l'homme en particulier, le corps thyroïde reçoit quatre grosses artères, deux de chaque côté distinguées en *thyroïdienne supérieure* et *thyroïdienne inférieure*. La distribution de ces branches et le nombre de leurs ramifications (E. FISCHER) est très variable. La thyroïdienne supérieure naît de la carotide primitive, elle descend sur la face antérieure et interne du lobe correspondant et s'anastomose par inoculation sur la ligne médiane avec celle du côté opposé.

La thyroïdienne inférieure naît de la sous-clavière ; elle se porte de bas en haut, passe en arrière de la carotide primitive et en avant de la vertébrale. Les veines du corps thyroïde sont très nombreuses et accompagnent, en général, les artères.

Les nerfs sont vaso-moteurs et secréteurs.

NERFS VASO-MOTEURS

D'après MORAT (1) les vaso-moteurs du corps thyroïde seraient localisés dans le grand sympathique. « Seul, parmi les nerfs de la région du cou, le grand sympathique produit des effets vaso-moteurs dans la glande thyroïde : vaso-constriction au-dessus, vaso-dilatation au-dessous du ganglion cervical inférieur ». Les observations de DE CYON d'une part, celles de FRANÇOIS-FRANCK et HALLION (2) d'autre part, ne concordent pas avec cette conclusion. FRANÇOIS-FRANCK et HALLION, DE CYON sont d'accord pour localiser les filets *vaso-dilatateurs* de la thyroïde dans le *nerf laryngé supérieur*. Pour FRANCK et HALLION l'excitation du bout périphérique du laryngé supérieur produit toujours une vaso-dilatation très considérable du corps thyroïde ; ce qui prouve bien qu'il s'agit d'une action vaso-dilatatrice directe c'est que ni la pression artérielle fémorale ni le volume du rein ne présentent de modification, tout au moins dans la grande majorité des cas.

En ce qui concerne les *filets vaso-constricteurs*, les recherches

(1) BRIAU, *Thèse de Lyon*, 1898.

(2) FRANÇOIS-FRANCK et HALLION; *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1908, n° 3, nombreux graphiques dans le texte.

de FRANÇOIS-FRANCK et HALLION montrent que la moitié antérieure (céphalique) du cordon thoracique, chez le chien, reçoit par les vaisseaux communicants des filets vaso-constricteurs qui passent ensuite dans les deux branches de l'anneau de VIEUSSENS et gagnent enfin le cordon vago-sympathique cervical qu'ils suivent sur toute sa hauteur.

Recherchant à partir de quel niveau les fibres vaso-constrictrices existent dans le cordon sympathique thoracique F. FRANCK et HALLION observent parfois un faible effet par une excitation du cordon thoracique portée au niveau de la neuvième côte ; lorsque l'excitation est faite au niveau de la septième côte, c'est-à-dire au-dessous du sixième communicant dorsal, on observe alors une vaso-constriction bien nette du corps thyroïde. L'intensité du phénomène augmente à mesure que l'on porte une excitation de même valeur sur un point de plus en plus élevé, ce qui prouve disent FRANCK et HALLION que le nombre des filets vaso-constricteurs se grossit d'apports successifs à mesure que se jettent dans le tronc du sympathique de nouveaux vaisseaux communicants.

Si au lieu d'exciter la chaîne sympathique elle-même, on excite les rameaux communicants afférents, on y démontre naturellement la présence de fibres vaso-constrictrices thyroïdiennes, et cela jusque dans le deuxième rameau communicant dorsal.

Des excitations centripètes portant sur des nerfs en connexion directe avec cet organe (laryngé, sympathique cervical) ou sur des nerfs éloignés, conducteurs de sensibilité générale comme le nerf crural, provoquent dans le thyroïde des réactions vaso-motrices réflexes.

L'excitation du bout céphalique du vago-sympathique produit dans le lobe thyroïdien du côté opposé une diminution de volume qui peut coïncider avec une augmentation réflexe de la pression artérielle ; donc, son caractère actif, dans ce cas, n'est pas contestable.

L'excitation du *bout supérieur* du laryngé supérieur produit une vaso-constriction glandulaire ; en cette circonstance le corps thyroïde se resserre, tout comme d'autres organes, en même temps que la pression artérielle s'élève. Enfin, l'excitation du nerf crural prouve encore que le corps thyroïde réagit aux phénomènes de sensibilité générale.

D'une façon générale, les réflexes vaso-moteurs thyroïdiens que nous avons provoqués expérimentalement appartiennent à l'ordre des phénomènes vaso-constricteurs ; cependant on peut quelquefois, mais rarement, par exemple par l'excitation du bout cépha-

lique du cordon sympathique cervical, obtenir un réflexe vaso-dilatateur ; ce dernier phénomène paraissant être sous la dépendance de fibres sensitives contenues dans le cordon cervical et provenant du territoire cardio-aortique.

Ces faits sont intéressants parce qu'ils peuvent nous permettre d'interpréter les bons effets que l'on obtient dans la maladie de BASEDOW par la section du sympathique cervical.

En effet, par cette section, on interrompt le trajet de fibres sensitives capables de provoquer une congestion réflexe active du corps thyroïde et peut-être de ce chef, ou par réflexe sécréteur, l'hypersécrétion thyroïdienne (FR. FRANCK).

NERFS SÉCRÉTEURS

On a regardé les fibres sécrétrices du corps thyroïde comme provenant du grand sympathique.

Les recherches d'ASHER et FLACK paraissent localiser ces fibres dans les nerfs laryngés, particulièrement dans le laryngé supérieur ; mais ASHER et FLACK n'ont pas vu l'action vaso-dilatatrice du laryngé supérieur ; il nous paraît difficile d'admettre leurs conclusions vis-à-vis du rôle sécréteur du laryngé supérieur (Voir *Excitation des nerfs laryngés*, p. 126).

Dans les recherches sur l'innervation vaso-motrice du corps thyroïde, FR. FRANCK et HALLION avaient vu qu'en général la vaso-constriction thyroïdienne survenant par excitation du sympathique thoracique fait place à une vaso-dilatation consécutive de l'organe ; est-ce là un phénomène rentrant dans cette loi générale qu'une modification physiologique dans un certain sens entraîne une réaction consécutive de sens opposé, ou bien faut-il penser à la manifestation tardive d'un phénomène de vaso-dilatation apparaissant quand l'effet vaso-constricteur est épuisé ? FRANCK et HALLION penchent plutôt pour la première explication.

Toutefois ils en proposent une troisième qui subordonnerait la vaso-dilatation tardive à une modification de liquide, *autre que le sang*, contenu dans l'organe, durant la variation vaso-motrice, modification qui persisterait ensuite. M. HALLION a eu l'obligeance de compléter cette hypothèse, dans une note qu'il joint au tirage à part qu'il m'adressait en réponse à des renseignements que je lui demandais : « Le liquide autre que le sang ne pouvant être représenté que par la lymphe, le contenu des vésicules et le contenu des cellules, cette hypothèse impliquerait naturellement

quelque phénomène de sécrétion ou du moins d'excrétion. Si nous l'avons émise sous une forme discrète et sommaire c'est que nous n'avions pas d'arguments assez probants à invoquer pour appuyer davantage ».

Nous finirons ce paragraphe en rappelant les remarquables résultats obtenus par JABOULAY (1), après sympathectomie dans le goitre exophtalmique, et en citant un cas très intéressant de tétanie observé par CORONEDI (2) sur une lapine sympathectomisée ; cet animal mourut tétanique au cours de la lactation ainsi que le fit la chienne partiellement parathyroïdectomisée de VASSALE.

L'observation de CORONEDI paraît faire prévoir entre les glandules parathyroïdes et le sympathique des relations anatomiques non encore étudiées.

Au point de vue histologique, nous savons que les nerfs glandulaires thyroïdiens se terminent par un bouton piriforme au niveau de la base des cellules épithéliales, mais ne pénètrent ni entre elles ni dans leur intérieur (CRISOFULLI, ANDERSSON, JACQUES).

LE TISSU INTERVÉSICULAIRE

Dans un certain nombre de lobules, en outre des vésicules, unités sécrétrices indépendantes, comme nous le savons maintenant, on trouve des cordons pleins, épithéliaux, et de véritables nids de cellules épithéliales non réunies en vésicules libres. Habituellement ces formations sont plus nombreuses dans la thyroïde jeune, en voie de développement.

Il faut attirer notre attention spécialement sur ce tissu dont le qualificatif intervésiculaire s'explique de lui-même, parce que sa structure et sa morphologie sont d'une importance capitale pour l'interprétation des relations entre les thyroïdes et les parathyroïdes.

Déjà SCHAFER (3) signale ce tissu particulier dès 1896. « Dans le tissu conjonctif interstitiel de la glande on trouve de nombreuses cellules, similaires aux “ cellules plasmatiques ” de WALDEYER (“ cellules parenchymateuses ” de Baber ». Ce sont ces cellules qui forment les “ aires embryonnaires ” que BABER (4) décrivit dans les thyroïdes de chien, de chat et de pigeon. Dans les ouvrages classi-

(1) JABOULAY, *Cliniques chirurgicales*.

(2) CORONEDI, *Arch. Ital. de Biol.*, XLVII, 1912, vol. 30 juillet.

(3) SCHAFER. — *Guain's Anatomy.*, vol. III, part. 4, p. 312 ; 1896.

(4) BABER. — *Philosoph. Transact. Roy. Soc.*, 1881, vol. CLXXII, p. 577.

ques de VON EBNER (1), de STÖHR (2), il ne paraît pas en être fait mention. Au contraire, dans le traité de RENAUT (3) si nous ne trouvons aucun texte le concernant, du moins ce tissu est-il nettement représenté dans la figure 594 (*l.c.*) qui est celle d'une coupe de thyroïde de Chien. RENAUT donne à ce tissu intervésiculaire le nom de bourgeons pleins ; dans la légende de la figure il ajoute que ces deux formations : tige creuse (petite vésicule) et bourgeons pleins (tissu intervésiculaire) rendent les grains (vésicules à colloïde) continus entre eux dans tout le lobule.

Décrivant d'une façon sommaire la structure de la thyroïde de l'homme, OESCHNER et THOMPSON R. (4) n'oublie pas de mentionner qu'entre les follicules (vésicules) et spécialement dans le nouveau-né, on trouve fréquemment des restes de tissu fœtal, qui se présente en plages, en cordons et en petites agglomérations. Il s'agit sans aucun doute du tissu que nous désignons comme intervésiculaire. Faisons remarquer de suite que ce tissu se trouve aussi bien chez les animaux adultes que chez les animaux très jeunes. N'ayant pas eu l'occasion d'étudier la thyroïde de l'homme, notre observation s'applique uniquement à la glande du chien.

ELLENBERGER (5) caractérise comme suit le tissu intervésiculaire (interfolliculaire de HURTHLE) : « Sie sind zwar weder zu Drüsenbläschen angeordnet, noch enthalten sie Colloid, doch ist nicht ausgeschlossen, dass in der wachsenden Drüse an diese Stellen die Neubildung des Parenchymgewebes einsetzt. »

VINCENT et JOLLY (6) attirent spécialement l'attention des physiologistes sur ce tissu intervésiculaire dont les cellules sont pratiquement identiques à celles des *parathyroïdes*. M^{lle} THOMPSON (7), à la référence de qui nous reviendrons plusieurs fois au cours de cet exposé, a particulièrement étudié le tissu intervésiculaire de la thyroïde. La quantité de ce tissu varie dans des limites très étendues dans la thyroïde des différentes espèces de mammifères, dans les différents individus de la même espèce et aussi selon la région glandulaire examinée. Il n'est pas rare de trouver deux vésicules closes juxtaposées, dont le contenu colloïde n'est séparé que par leur

(1) VON EBNER. — *Kolliker's Handbuch.*, vol. III, p. 317, 1902.

(2) STÖHR. — *Text. book of Histology.*, trad. angl. BILSTEIN, Philadelphia, 1901.

(3) RENAUT. — *Traité d'Histologie.*, tome II, 1^{er} fascicule, 1897, p. 568.

(4) OESCHNER et THOMPSON. — *Surgery and Pathol. of the thyroid and parathyroid glands* ; London, 1911.

(5) ELLENBERGER. — *Handbuch die vergleich. mikr. Anat. die Haustiere*, Berlin 1908, p. 286.

(6) VINCENT et JOLLY. — *Journ. of Physiol.*, vol. XXXIV, 1906, p. 304.

(7) M^{lle} F. D. THOMPSON. — *Philosop. Transac.*, vol. CCI, B. 275.

barrière épithéliale réciproque ; mais aussi on trouve le plus habituellement, séparant les vésicules à colloïde, une masse variable, composée de cellules qui sont presque identiques en volume, cytoplasma et noyau avec les cellules épithéliales vésiculaires. Le tissu intervésiculaire est proportionnellement plus grand quand les vésicules sont petites, ce cas est celui du Lapin en particulier, et plus généralement celui des animaux jeunes.

Chez le Singe également, la proportion de tissu intervésiculaire est proportionnellement élevée, et il n'est pas possible de déterminer une différence fondamentale entre ces cellules et celles composant les vésicules. Chez l'Homme selon la portion de la glande étudiée, on trouve beaucoup, peu ou pas de tissu intervésiculaire ; en certains points il y a autant de tissu intervésiculaire que de tissu vésiculaire.

Ce tissu intervésiculaire est richement vascularisé ; nous avons vu qu'il est également pourvu d'un réseau lymphatique très divisé. Nous étudierons ultérieurement la signification physiologique que certains auteurs ont voulu donner au tissu intervésiculaire thyroïdien.

La structure des thyroïdes des Mammifères ne s'écarte pas de celle que nous venons de tracer dans les paragraphes précédents. Il n'y a donc aucun intérêt à rapporter en détail les observations éparses dans la littérature scientifique et concernant la glande thyroïde de telle ou telle espèce animale.

Au point de vue topographique, on consultera avec profit les recherches de FORSYTH (1) qui n'a pas examiné moins de 37 espèces de mammifères. A titre documentaire nous signalons ci-dessous les noms des animaux examinés par FORSYTH.

(1) FORSYTH D.—*Journal of Anat. and Physiol.*, 1908, vol. XXI, p. 141 et p. 302 (pour les thyroïdes des oiseaux).

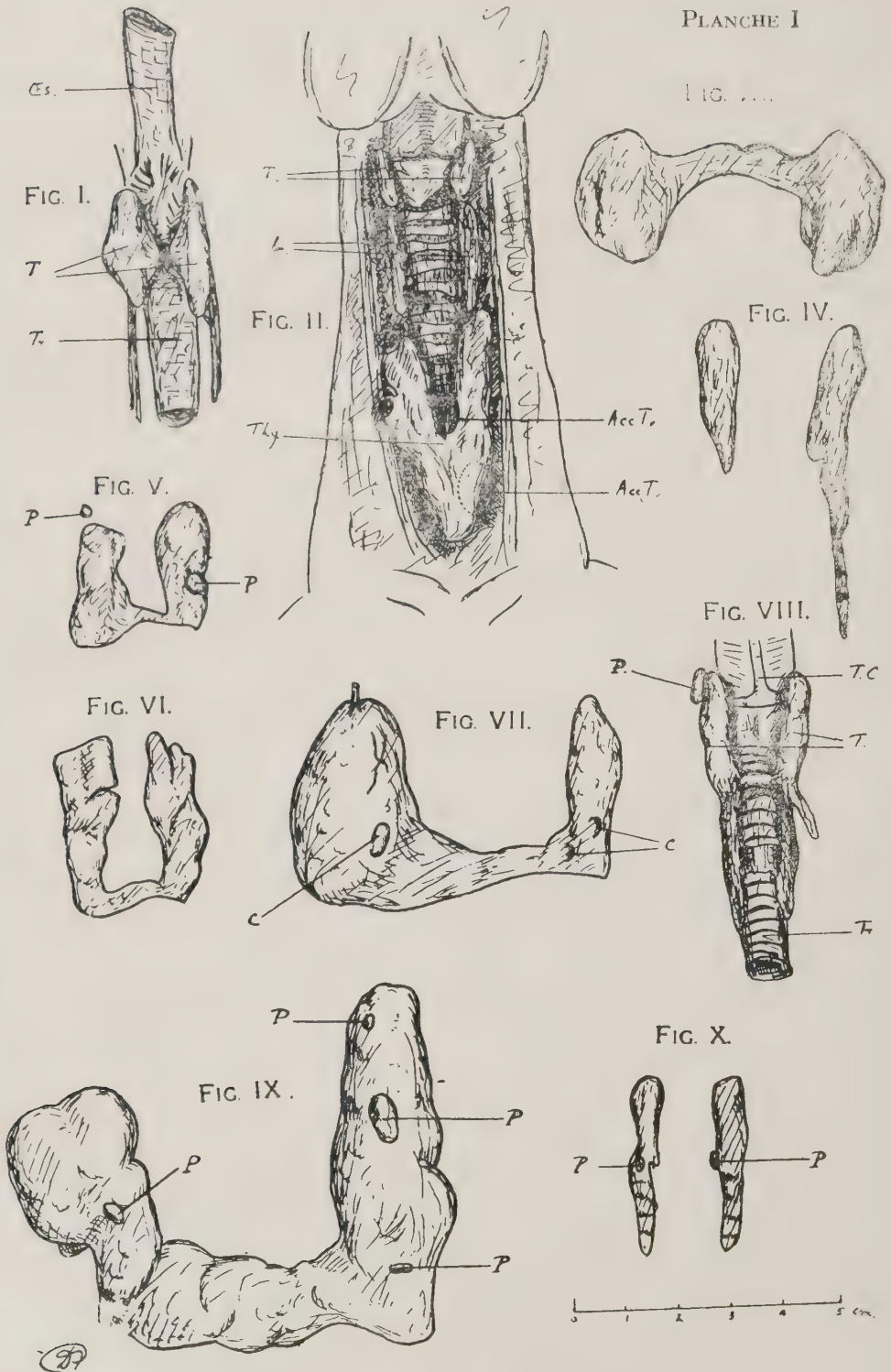


Fig. 4. — Différentes formes de Thyroïdes de Mammifères (d'ap. FORSYTH).
AccT, Thyroïde accessoire; *C*, Kyste; *L*, Gangl. lymphatique; *ES*, (Esophage; *P*, Glande parathyroïde;
T, Gl. thyroïde; *Tc*, Cartilage thyroïdien; *Tr*, Trachée.
 I, Hyrax Capensis; II, Ovis Tragelaphus; III, Castor fiber; IV, Cryptoprocta ferox; V, Viverra
 civetta; VI, Viverra zanzalunga; VII, Hyaena crocuta; VIII, Ceropithecus callitrichus;
 IX, Ursus malayanus; X, Cercopithecus Campbelli.

PRIMATES
Cercopithecus
Cynopithecus niger
Cercopithecus Callitrichus
Cercopithecus Campbelli
Cercocebus collaris
Macacus nemestrinus
CHÉIROPTÈRES
Pteropidae
Cynonycteris collaris
CARNIVORES
Felidae
Félis serval
Cryptoprocta ferox
Viverridae
Viverra civetta
V. tangalunga
Gennetta gelina
Nandinia binotata
Paradoxus hermaphroditus
Herpestes auropunctatus
Surricata tetradactyla
Hyenidae
Hyaena Crocuta
Canidae
Canis lateralis
Mustelidae
Mustela vulgaris
Procyonidae
Cercoleptes caudivolvulus
Bassariscus astata
Ursidae
Ursus malayanus

UNGULATA
Suidae
Dicotyles tajacu
Bovidae
Oryx beatrix
Gazella arabica
Tetracerus quadricornis
Ovis tragelophus
Procaviidae
Hyrax capensis
RONGEURS
Muridae
Pachyuromis duprasi
Myoxidae
Myoxus avellanarius
Castoridae
Castor fiber
Sciuridae
Sciurus variegatus
Cynomys ludovicianus
Lagostomidae
Chinchilla laniger
Dasyproctidae
Dasyproctus aguti
MARSUPIALIA
Phalangeridae
Trichonurus vulpecula
Petaurus breviceps
Dromicia nana

Je noterai également une observation intéressante de NICOLAS (1) sur la thyroïde de la Musaraigne commune (*Sorex vulgaris* L.).

Cet animal présente la particularité suivante : la glande thyroïde, au lieu d'être constituée comme chez les autres espèces connues par un amas bilobé ou par deux lobes indépendants, est représentée par *trois* masses principales entièrement indépendantes. Au devant et sur les côtés de la trachée se trouve une lame très mince épaissie latéralement ; sur les côtés de l'œsophage et symétriquement à une certaine distance de ses bords, très loin en arrière et en dehors de la trachée, on remarque deux organes oblongs à structure thyroïdienne typique et beaucoup plus volumineux que le corps prétrachéal. On peut observer au surplus deux noyaux thyroïdiens acces-

(1) NICOLAS A. — *Bibliog. Anat.*, sept-octobre 1897, n° 5, p. 241.

soires, situés en avant des glandes latérales et qui ne se fusionnent jamais avec elles, de même qu'ils demeurent séparés de la thyroïde prétrachéale par une couche de muscles. Toutes les Musaraignes présentent ce type d'appareil thyroïdien, sauf parfois que la thyroïde trachéale peut se trouver réunie aux thyroïdes latérales par une fusée de tissu thyroïdien. Il est vraisemblable, comme le dit NICOLAS, que chez la Musaraigne les trois ébauches embryonnaires, médiane et latérales, ne se réunissent pas comme cela est l'habitude, ou bien, dans les cas où elles se rencontrent cette fusion n'est que très incomplète.

Cette disposition particulière est très importante à connaître, au cas où l'on serait amené à prendre la Musaraigne comme test expérimental ; cet animal pourrait se prêter à des recherches, au point de vue thyroïdien, faciles à imaginer. NICOLAS a fait également des observations sur la thyroïde du Hérisson, (persistance de l'ébauche creuse de la thyroïde latérale); nous en disons un mot ci-dessous.

PARTICULARITÉS HISTOLOGIQUES

On a signalé dans la thyroïde des Mammifères l'existence de cavités kystiques, de vésicules à épithélium cilié. ANDERSSON (1) signalait dès 1894, chez deux petits Chats de la même portée, âgés de 14 jours, des espaces glandulaires d'une taille considérable et tapissés d'un épithélium vibratile, il vit également des canalicules à épithélium cilié, vibratile. ANDERSSON pense qu'il faut chercher dans la phylogénèse du corps thyroïde l'explication des cellules ciliées rencontrées dans cet organe chez les mammifères. MAURER, S. MAYER, SCHNEIDER, DOHRN ont décrit un épithélium cilié chez l'Ammocete (voir plus loin p. 84). On peut donc penser qu'il s'agit dans ces cas, de la réapparition d'un élément normal, ancestral.

(1) ANDERSSON. — *Archiv. f. Anat. und Physiol., Anat. Abt.*, 1894, p. 177,

2° GLANDES PARATHYROÏDES

a) Glandes parathyroïdes externes

C'est en 1880 qu'un anatomiste suédois, IVAR SANDSTRÖM (1) découvrit les glandes parathyroïdes. Après les avoir trouvées d'abord chez le Chien, le Chat et le Lapin, il les étudia chez l'Homme, le Bœuf et le Cheval ; il en vit la constance dans ces espèces animales. En ce qui concerne leur position chez l'Homme, on trouve toujours ces glandes contre la thyroïde, sur la surface postérieure des lobes, sur le bord inférieur ou à proximité ; leur volume peut varier beaucoup ; dans leur plus grande dimension elles peuvent avoir de 3 à 15 millimètres, la dimension la plus habituelle étant — en longueur — 6 millimètres ; leur forme est aplatie, l'épaisseur étant d'environ 2 millimètres ; la couleur varie du jaune au brun rouge ; dans la plupart des cas il existe deux glandes de chaque côté. Disons de suite que, pour IVAR SANDSTRÖM il s'agit là des glandes *externes* à la thyroïde ; les *parathyroïdes externes* étant les seules connues par lui.

Avant SANDSTRÖM, REMAK et VIRCHOW n'avaient pas été sans connaître ces formations ; il n'est pas douteux que plusieurs investigateurs en aient parlé, mais sans en démontrer la constance ni en apprécier l'importance probable (VERNEUIL, KADYI, ZUCKERKANDL, MADELUNG, etc.). Je ne m'arrêterais pas sur ces détails historiques que l'on trouvera d'ailleurs exposés dans le mémoire de KOHN (2) dont les recherches un peu plus tard, attiraient l'attention des physiologistes sur la constance des parathyroïdes chez les Mammifères et sur l'existence de formations anatomiques, analogues aux parathyroïdes externes de SANDSTRÖM, mais situées cette fois dans le tissu thyroïdien même. A côté des *parathyroïdes externes* il y a donc des *parathyroïdes internes*. Nous reviendrons sur ce point.

Depuis les mémoires fondamentaux de SANDSTRÖM d'une part, de KOHN d'autre part, un nombre considérable de publications ont été faites tant sur l'anatomie que sur la physiologie des parathyroïdes. Les chirurgiens s'en sont également occupés avec soin, étant données les conséquences de l'ablation de ces petites glandes (glandes) au cours des interventions pour goitre. Nous avons ainsi appris que le nombre des parathyroïdes, des parathyroïdes externes en particulier, était d'une variabilité presque sans limite, non seulement d'une espèce à l'autre, mais encore d'un individu à l'autre

(1) IVAR SANDSTRÖM. — *Lakäreförenings Förhandlingar.*, Upsala, 1880 (traduction française intégrale dans L. MOREL : *les Parathyroïdes*).

(2) A. KOHN. — *Archiv. f. mikrosk. Anat.*, vol. XLIV, 1894, p. 366, pl. XXIV.

dans une même espèce ; leur siège est également des plus inattendus dans certains cas ; à côté des parathyroïdes méritant ce nom de par leur situation topographique, il faut donc savoir qu'il y a presque toujours des parathyroïdes dites « accessoires » qui peuvent être retrouvées dans les situations les plus variables. Dans un mémoire récent, BÉRARD et ALAMARTINE (1) ont fait une étude soigneuse du siège et du nombre des *parathyroïdes externes* de l'Homme. Ils sont arrivés aux conclusions suivantes :

« Les *parathyroïdes* sont chez l'Homme des organes absolument constants. Elles se distinguent très nettement des lobules graisseux et des ganglions lymphatiques. Ce sont de petits amas affectant la forme de nodules encapsulés, se clivant facilement avec les tissus voisins. Leur coloration est jaune-rouge ; elle varie depuis la teinte café au lait qui est la plus habituelle, jusqu'au rouge vineux.

Les *dimensions* des parathyroïdes externes de l'Homme sont très variables ; elles ne subissent pas d'atrophie chez le vieillard. Il n'y a pas non plus chez le même sujet une quantité constante de tissu parathyroïdien ; lorsqu'une glandule est très petite, les autres ne sont pas en hypertrophie compensatrice. Les plus petites parathyroïdes ont le volume d'un grain de blé, les autres atteignent celui de petites cerises ; on peut décrire de petites parathyroïdes mesurant 2 millimètres sur 2 ; des parathyroïdes mesurant de 10 à 11 millimètres sur 8 à 10. La *forme* des parathyroïdes externes se ramène schématiquement à deux types : le type allongé et le type aplati. Dans ce dernier cas les parathyroïdes ont la forme d'une petite rate. Elles présentent sur la face concave un véritable hile par lequel arrivent les vaisseaux ». Nous savons, depuis SANDSTRÖM que ces vaisseaux émanent de la thyroïdienne inférieure, mais il peut y avoir des anomalies (2).

Au sujet du *nombre* des parathyroïdes externes, BÉRARD et ALAMARTINE trouvent :

1 fois	1 parathyroïde
12 fois	2 parathyroïdes
11 fois	3 —
6 fois	4 . —

SANDSTRÖM n'en a jamais trouvé plus de 2 de chaque côté ; 5 fois il n'en put découvrir qu'une seule en tout ; mais il donne lui-même ses résultats comme incomplets. MULLER (3) les trouve constantes une ou deux de chaque côté symétriquement placées près de

(1) BÉRARD et ALAMARTINE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, 24 avril, p. 619.

(2) FISCHER. — *Archiv. f. Anat. und Physiol., Abt. Anat.* 1911, p. 133.

(3) MULLER R. — *Ziegler's Beiträge.*, 1896.

l'extrémité supérieure du thyroïde, leur volume habituel étant celui d'un grain de chènevis.

SCHAPER (1) a cité les données suivantes : 3 fois — 1 de chaque côté ; 1 fois — une seule en tout.

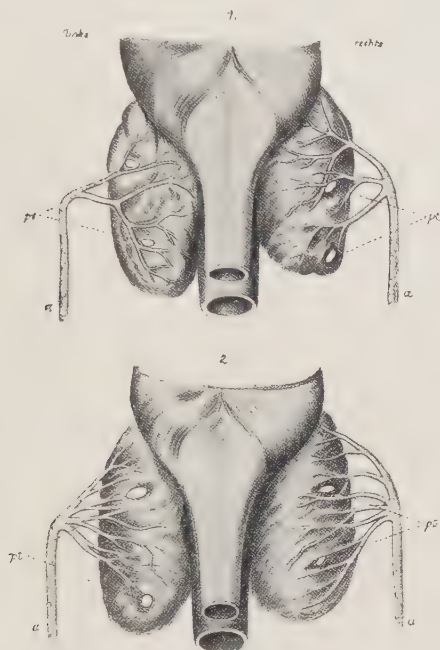


Fig. 5. — Thyroïdes et Parathyroïdes de l'Homme (d'ap. E. FISCHER).

Cette figure représente la situation respective des parathyroïdes (Pt) chez deux Hommes. Remarquer le nombre des bifurcations artérielles, très différentes dans les deux cas.

(Réduction de moitié de la figure originale.)

CHANTEMESSE et MARIE (2) VASSALE et GENERALI, ZUCKERKANDL en ont trouvé jusqu'à quatre sur un côté. ERDHEIM cite un cas dans lequel il en trouvait huit sur le même côté, ERICH FISCHER (l. c.) en a trouvé, 3 fois, 3 sur un côté; cependant VESEBELY (3) qui a employé un matériel considérable n'en a vu que deux de chaque côté.

(1) SCHAPER. — *Archiv. f. mikrosk. Anat.*, vol. XLIV, 1896, p. 239.

(2) CHANTEMESSE et MARIE. — *Semaine médicale.*, 1893.

(3) V. VESEBELY. — *Virchow's Archiv.*, 1907, vol. CLXXXVII.

La variabilité dans le nombre des parathyroïdes externes ne s'observe pas que chez l'Homme ; en dehors de certains animaux de laboratoire dont nous étudierons spécialement l'appareil parathyroïdien, signalons que FORSYTH (*l. c.*) en a trouvé 6 en tout chez *Nandinia binotata* et *Cryptoprocta ferox*; 8 chez *Cercopithecus callitrichus* et 10 chez *Cynonycteris collaris*.

Chez l'Homme, par leur *situation* les parathyroïdes externes sont des organes essentiellement rétro-thyroïdiens et latéro-pharyngo-œsophagiens.

POUR BÉRARD et ALAMARTINE le siège des parathyroïdes rétro-thyroïdiennes se schématise de la façon suivante. Il existe :

1^o *Deux parathyroïdes principales* qui sont constantes ; elles sont situées à la face postérieure du corps thyroïde et sur le bord latéral du conduit pharyngo-œsophagien ; leur position est en général très superficielle ; on les trouve le plus souvent au niveau et en dehors de l'anastomose de la branche ascendante de l'artère thyroïdienne inférieure avec la branche descendante de la thyroïdienne supérieure ; elles peuvent être en dedans de cette anastomose, elles sont alors plus profondes, nécessitent dans leur recherche le décollement du thyroïde d'avec le conduit laryngo-trachéo-œsophagien ; dans ce cas elles affectent des rapports étroits avec le nerf récurrent, surtout à droite.

2^o *Des parathyroïdes accessoires*, soit rétro-thyroïdiennes, soit sous-thyroïdiennes.

Les premières sont situées au niveau du tiers postérieur des lobes, au-dessus ou au-dessous de la branche moyenne de la thyroïdienne inférieure. Sur 30 sujets, BÉRARD et ALAMARTINE les trouvèrent 7 fois : 5 fois à droite et 2 fois à gauche. Les secondes coiffent le pôle inférieur du corps thyroïde, quelquefois elles sont directement en contact avec lui, quelquefois elles en sont éloignées de 2 à 3 centimètres. Sur 30 sujets elles furent trouvées 12 fois : 7 fois à droite, 5 fois à gauche.

3^o *Des parathyroïdes aberrantes*, situées sur le trajet de l'artère thyroïdienne inférieure ou sur celui du récurrent.

D'une manière plus générale, la diversité de la position occupée chez les mammifères par les parathyroïdes externes a été schématisée par KOHN (*l. c.*) de la façon suivante : selon leur topographie les parathyroïdes externes (*Corps épithéliaux* externes de KOHN) seront classées dans l'un des quatre groupes ci-dessous :

1^{er} *groupe*. — Les parathyroïdes externes ne sont pas adhérentes à la thyroïde mais séparées d'elle. Ordinairement, on les trouve

un peu au-dessous des lobes dans une capsule spéciale formée de fibrilles conjonctives. L'indépendance de la parathyroïde externe est dans ce cas tout à fait prononcée. Le type de cette disposition se trouve chez le Lapin.

2^e *groupe*. — La parathyroïde externe est faiblement adhérente à la surface externe et postérieure des lobes latéraux ; elle est en contact par du tissu conjonctif lâche avec la capsule de la thyroïde, chaque parathyroïde externe étant elle-même pourvue d'une capsule particulière. Ce cas est celui dans lequel la parathyroïde externe, fait l'impression, à l'examen direct, macroscopique, d'un petit appendice de la thyroïde dont elle peut être facilement isolée.

Cette disposition se présente à la surface postérieure de la thyroïde chez l'Homme, le Chat, quelquefois chez le Lapin, mais alors à la surface externe du lobe thyroïdien.

3^e *groupe*. — La parathyroïde externe s'adapte par sa convexité et seulement d'une façon superficielle dans une cavité, à l'ordinaire située à la surface postérieure du lobe thyroïdien latéral ; la plus grande partie du corpuscule parathyroïdien étant proéminente ; macroscopiquement la parathyroïde externe se présente comme une petite proéminence située sous la capsule de la glande thyroïde, capsule qui la recouvre et l'enferme. La surface en contact avec la thyroïde est séparée de celle-ci par une mince paroi de tissu conjonctif fibrillaire qui se confond avec la capsule propre à la thyroïde. Cette situation est la règle chez le Chat ; l'exception chez le Rat.

4^e *groupe*. — Plus de la moitié, quelquefois même la totalité de la parathyroïde externe est enfoncée dans le lobe latéral thyroïdien. Cette position se rencontrera chez la Souris, le Rat, le Cobaye, le Chien, rarement chez le Chat. Mais dans ce cas, même quand le corps épithélial externe est profondément inclus dans une encoche thyroïdienne, sa surface reste toujours libre, elle n'est jamais recouverte par le tissu thyroïdien lui-même ; la parathyroïde ayant le plus souvent encore sa capsule conjonctive propre. Du côté de la surface contiguë à la thyroïde, les tissus thyroïdien et parathyroïdien ne sont pas non plus en continuité, ils sont séparés par du tissu conjonctif dans lequel se trouvent les vaisseaux : artères et veines parathyroïdiennes. Dans le cas où les vaisseaux ne se trouvent pas dans cette position, l'indépendance des 2 tissus est assurée par une lame de tissu conjonctif.

b) Glandes parathyroïdes internes

Dès 1893, étudiant l'appareil thyro-parathyroïdien des Chéiroptères, A. NICOLAS (1) signalait chez une chauve-souris : la Pipistrelle, l'existence de glandules parathyroïdiennes incluses, complètement, dans le tissu thyroïdien. De plus, à ce moment le même observateur signalait chez un lapin, « indépendamment de la glande située au dehors et sur la face externe du lobe thyroïde, une deuxième glandule possédant la même structure que la première, *entièrement enchâssée* dans la glande thyroïde ». Il est vraisemblable que cette observation passait inaperçue. De bonne foi, KOHN a donc été honoré du mérite d'avoir découvert les parathyroïdes internes, mérite qui revient sans l'ombre d'un doute à l'anatomiste français(1).

La démonstration de l'existence d'un double système parathyroïdien, l'un externe, l'autre interne avait des conséquences physiologiques importantes ; ce qui fut également important dans le travail de KOHN, c'est, en dehors des faits établissant la double parité des glandules, les unes externes les autres internes, l'affirmation de la différence absolue qu'il faut faire entre le tissu thyroïdien et le tissu parathyroïdien ; et c'est sur ce point bien particulier que le travail de KOHN fait date, dans l'histoire des parathyroïdes. Les parathyroïdes internes sont des corps ayant une individualité définie ; on ne doit pas admettre, dit KOHN, « que les *corps épithéliaux internes* sont des corps épithéliaux externes exceptionnellement internes, car chez tous les animaux qui montrent les corps internes, on trouve également des corps externes. C'est pourquoi on a le droit d'affirmer que, chez certaines espèces animales, il y a à côté des corps épithéliaux externes, des C. E. internes dont la ressemblance est grande avec les premiers, mais qui s'en différencient pourtant notablement. KOHN a vu ces parathyroïdes internes ou *corps épithéliaux internes* (selon la terminologie de KOHN, terminologie qui a l'avantage de ne pas préjuger d'une topographie restreinte, comme le fait le terme : parathyroïde) chez le Lapin et chez le Chat ; il ne les a pas trouvés chez la Souris, le Rat, le Cobaye et l'Homme.

L'étude de KOHN a été particulièrement suivie chez le Chat. Chez cet animal les C. E. internes se trouvent toujours à l'intérieur du tissu thyroïdien, ils ne touchent pas la périphérie du lobe latéral

(1) On connaissait toutefois avant NICOLAS l'existence d'un tissu énigmatique à l'intérieur de la thyroïde du chien.

ou, s'ils la touchent, c'est ordinairement à la surface interne du thyroïde. En outre, il est étroitement uni avec le tissu thyroïdien et quelquefois avec le tissu thymique voisin.

Il ne faut pas confondre, dit encore KOHN le C. E. interne avec les amas de cellules inter-acineuses (tissu intervésiculaire, voir p. 27) de la thyroïde. Ces amas se trouvent entre les follicules toujours en petit nombre relativement, dispersés sans règle dans toute la thyroïde et non différenciés en formation structurale typique du reste du tissu. Au contraire, le C. E. interne se montre nettement défini, visible même sur une coupe macroscopique ; c'est, chez le Chat, une formation centrale, compacte ; il a donc une certaine indépendance, renfermé qu'il est dans une capsule, souvent limité au surplus par du tissu conjonctif, du tissu thyroïdien circumvoisin. (*Fig. 11.*)

Chez les animaux les parathyroïdes internes sont habituellement trouvées ; chez l'Homme, au contraire, elles constituent plutôt une exception.

c) L'Appareil parathyroïdien chez quelques Mammifères

La topographie des glandes parathyroïdes chez les mammifères est beaucoup moins constante que celle des thyroïdes, comme déjà nous le savons par la division de ces glandes, par KOHN, en quatre groupes.

Nous examinerons dans ce paragraphe quelques faits concernant, d'une façon spéciale, les animaux de laboratoire.

1° *SINGE*. — Chez le *Macaque*, les lobes thyroïdiens sont ou non unis par un isthme. D'après PINELES, on trouve 4 parathyroïdes (quelquefois plus, voyez ci-dessus, p. 36) : 2 externes, 2 internes. L'*externe* est située à la face externe du lobe thyroïdien, plus près du pôle supérieur que du pôle inférieur, la plupart du temps enchâssée (PINELES, JOLLY) dans la substance thyroïdienne et sous la capsule de la thyroïde. Elle a le volume d'un petit grain de seigle. La *parathyroïde interne* sera trouvée dans le tissu thyroïdien au-dessus ou bien au niveau de la parathyroïde externe ; elle est encapsulée.

2° *CHIEN*. — On a de bonnes descriptions anatomo-topogra-

phiques des parathyroïdes du Chien : GLEY, ALQUIER, THOMSON ont étudié ces glandes en détail.

ALQUIER (1) a résumé nos connaissances sur ces glandes, en même temps qu'il a établi de bons schémas d'après ses recherches personnelles faites sur 30 corps thyroïdes de chien, dans un mémoire relativement récent.

Pour GLEY (2), MOUSSU, la parathyroïde externe est située d'ordinaire sur le tiers supérieur du thyroïde ; superficiellement enchaînée mais non englobée d'ordinaire, sous la capsule du thyroïde.

La parathyroïde *interne* est, d'ordinaire, au contraire, sous la capsule du corps thyroïde, mais le plus souvent superficiellement située, dans la moitié supérieure de la face interne du thyroïde.

Sur 15 cas, ALQUIER a retrouvé, pour les parathyroïdes *externes* 9 fois la disposition classique, depuis les études de GLEY. Les deux parathyroïdes *internes* lui ont paru toujours accolées à la thyroïdienne supérieure, dont on peut suivre, à l'intérieur de l'organe, le trajet ordinairement oblique en bas, en dedans et un peu en arrière par rapport à l'axe de l'organe.

Une fois ALQUIER trouva la parathyroïde *externe* intra-thyroïdienne, sous la capsule, absolument invisible extérieurement. Sur le corps thyroïde la parathyroïde externe peut être voisine du *pôle inférieur* ou même au-dessous, ou bien au contraire *près du pôle supérieur* toutes deux, ou toutes deux à *mi-hauteur* vers la face externe.

Les parathyroïdes externes ont toujours une capsule propre étant toujours anatomiquement distinctes du corps thyroïde, même lorsqu'elles sont situées à son intérieur. Il en est de même pour les parathyroïdes internes lorsqu'elles sont superficiellement placées ; lorsqu'elles sont en plein corps du thyroïde, la capsule devient moins nette, s'amincit et, dans certains cas, est extrêmement difficile à voir. La glandule peut alors, surtout si le thyroïde est hypertrophié, se trouver directement en contact avec les vésicules thyroïdiennes ; toutefois la démarcation entre les tissus thyroïdiens et parathyroïdiens a toujours paru nette.

Le volume des glandes est variable ; en général les internes sont plus petites que les externes.

La *parathyroïde interne* du Chien a été décrite dès 1888 par ROGOWITSCH (3) : « Encore quelques mots des restes embryonnaires qui se trouvent dans chaque glande thyroïde chez les jeunes comme chez

(1) ALQUIER L. — *Arch. de Médecine expérimentale.*, vol. 19 ; 1907, p. 195.

(2) GLEY. — *C. R. Soc. Biol.*, septembre 1903.

(3) ROGOWITSCH. — *Arch. de Physiol. norm. et pathol.*, 1888.

les adultes ; ils représentent de petits lobes nettement limités du reste du tissu de la glande et répondent par leur structure, suivant l'âge de l'animal, à différentes phases du développement de la glande thyroïde. Leur transformation définitive se fait à ce qu'il paraît très longtemps après la naissance, lorsque selon toutes probabilités les autres modes de croissance de la glande sont déjà épuisés. »

HÜRTHLE (1), ZIELINSKA (2), WOLFLER ont également vu les parathyroïdes internes du Chien, mais ils les ont pris pour des restes embryonnaires ou des thyroïdes accessoires.

Les parathyroïdes internes sont chez le Chien, habituellement profondes, il est la plupart du temps impossible d'en faire une ablation totale sans être obligé d'abréger en même temps une notable portion du thyroïde ; la parathyroïdectomie pure est donc chez le chien une opération très aléatoire ; ceci pour deux raisons, d'abord parce qu'on ne peut être absolument certain d'avoir enlevé tout le tissu parathyroïdien interne, secondement en raison des hémorragies consécutives, et troisièmement enfin à cause des lésions du thyroïde concomitantes à la parathyroïdectomie. L'insuccès de la parathyroïdectomie pure peut encore être dû à l'existence de *parathyroïdes accessoires* très fréquentes chez le Chien. VASSALE dit en avoir trouvé sept : une sur le côté droit du cricoïde, une sur le premier anneau de la trachée, cinq dans le médiastin, deux sur la face antérieure, trois sur la face postérieure de l'aorte. Il a signalé l'existence d'une parathyroïde typique trouvée par hasard dans un ganglion plexiforme du vague (3). PIANCA (cité par ALQUIER) dit avoir trouvé des parathyroïdes jusque sur le tronc aortique. ALQUIER, par contre, n'en a pas vu.

MOUSSU trouva sur 6 chiens, 4 fois des parathyroïdes aberrantes dans le tissu péritrachéal. PÉPÈRE (4) en a signalé au-devant de la trachée et sur la paroi externe de la portion initiale de l'aorte, entre le vaisseau et le péricarde périviscéral. THOMPSON et LEIGHTON et SWARTS (5) ont trouvé dans un cas huit parathyroïdes.

Ils ont également trouvé chez le Chien du *tissu thyroïdien accessoire*, SWARTS et L. THOMPSON (6) ont trouvé, sur 30 chiens, 24 d'entre eux porteurs de tissu thyroïdien sur la portion ventrale ou dorsale

(1) HÜRTHLE. — *Arch. f. die gesammte Physiol.*, vol. 56, 1894.

(2) ZIELINSKA. — *Virchow's Archiv.*, vol. CXXXIV, fasc. 1 ; 1894.

(3) VASSALE. — *Arch. Ital. de Biol.*, 1905.

(4) PÉPÈRE. — *Arch. Ital. de Biol.*, 1908.

(5) THOMPSON, LEIGHTON et SWARTS. — *Journ. of med. Research.*, vol. XXI, n° 1, 1909.

(6) SWARTS et THOMPSON L. — *The Journ. of Med. Research.*, vol. XXIV n° 2, 1911, p. 299.

de la portion ascendante du tronc aortique. Sur ces 24 animaux, le nombre total de thyroïdes accessoires trouvées était de 68 ; l'un d'eux à lui seul en possédait sept ; chez deux autres il y en avait 6 ; 3 autres en avaient chacun 5 ; 2 en possédaient 3 ; 12 étaient por-

teurs de 2 chacun, enfin chez 4 il n'y en avait qu'une seule.

Les glandes thyroïdes accessoires découvertes étaient, à l'exception d'une seule, dans le tissu graisseux sous-péricardique.

On peut donc dire avec SWARTS et THOMPSON que le Chien constitue un mauvais animal d'expérience quand il s'agit d'obtenir le syndrome thyroéoprive ; et de fait, on ne l'obtient pour ainsi dire jamais. Chez l'homme, SWARTS et THOMPSON ont également trouvé dans 5 cas du tissu thyroïdien sous-péricardique.

Nous reproduisons d'après ALQUIER (*fig. 6*) et THOMPSON (*fig. 7*), des schémas montrant la disposition des glandes parathyroïdes chez le chien.

3^o LAPIN. — Le Lapin possède quatre parathyroïdes, deux externes, deux internes. La particularité la plus remarquable chez cet animal consiste dans le fait que les parathyroïdes externes sont toujours placées à une distance relativement étendue des lobes thyroï-

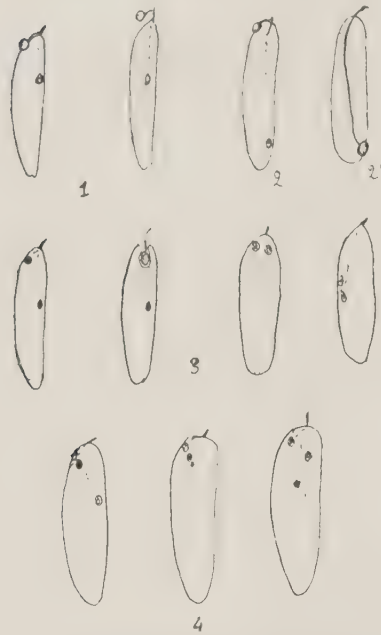


Fig. 6. — Disposition des Parathyroïdes chez le Chien (d'ap. ALQUIER).

1, Types classiques : parathyroïde *externe* superficielle, *interne* sur la face interne du Thyroïde, sous sa capsule. — 2, Abaissement d'une parathyroïde. — 3, Les deux parathyroïdes sont intra-thyroidiennes avec anomalie de position. — 4, Dédoublement des parathyroïdes ; glandules supplémentaires.

Les traits noirs représentent le trajet des branches de l'artère thyroïdienne supérieure, en traits pleins en dehors du corps thyroïde, en pointillé dans son intérieur.

diens. C'est à cette disposition anatomique que doit être attribué le défaut d'état parathyroéoprive après ablation simple des lobes thyroïdiens chez cet animal.

La parathyroïde externe du lapin repose de chaque côté sur la carotide correspondante, recouverte par le muscle sterno-thyroïdien ; elle est de couleur rosée, de 5 à 7 millimètres de long (4 men-

surations), de 2 millimètres de large environ ; elle est richement vascularisée ; toutefois elle peut être séparée des vaisseaux sans qu'une hémorragie importante se produise. Surtout chez les jeunes animaux, il est inutile de ligaturer les vaisseaux de la parathyroïde (ni même ceux des thyroïdes) l'hémostase se produisant d'elle-même. Pour GLEY, le poids de la glande est de 0,004 à 0,006 milligrammes.

Les parathyroïdes *internes* forment chez le Lapin « de petits îlots parenchymateux d'importance anatomique et fonctionnelle

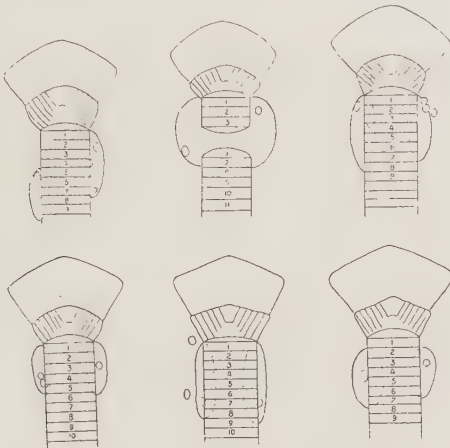


Fig. 7. — Disposition
des Thyroïdes et Parathyroïdes chez le chien
et leurs rapports avec la trachée
(d'ap. Mlle THOMPSON).

Les parathyroïdes internes
sont en traits pointillés

(Diminution de moitié de la figure originale)

secondaire. Il peut arriver cependant, dans des cas exceptionnels, qu'il y ait une inversion complète et que les glandules internes présentent un volume de beaucoup supérieur à celui des externes, lesquelles, vu leur petitesse, peuvent même échapper à la recherche ; et il n'est pas improbable que, dans ces conditions, bien que rarement elles puissent faire complètement défaut. » PÉPÈRE (1). La parathyroïde *interne* du lapin se trouve vers la partie moyenne du lobe thyroïdien.

Les *parathyroïdes accessoires* peuvent être très nombreuses chez le lapin ; il existe chez cet animal un véritable tissu parathyroïdien

(1) PÉPÈRE. — Arch. Ital. de Biol., vol. XLVIII, fasc. 1 ; 1907, p. 67.

intra-thymique. ERDHEIM (1) a trouvé dans le *thymus* d'un lapin 32 parathyroïdes accessoires ; HARVIER (2) a constaté, dans la partie supérieure du thymus, un îlot de cellules parathyroïdiennes, du volume d'une glandule interne ordinaire. PÉPÈRE a trouvé le *tissu parathyroïdien thymique* du lapin constant chez tous les animaux examinés par lui ; il se trouve habituellement à la périphérie du thymus, et séparé du tissu thymique par du tissu conjonctif (3).

L'étude des parathyroïdes d'un certain nombre de rongeurs : *Myoxus avellanarius*, *Mus musculus* entre autres, a été faite par PÉPÈRE (l. c.). KOHN, VERDUN, CRISTIANI, GROSCHEFF, ERDHEIM, IVANOFF ont étudié les parathyroïdes de plusieurs Muridés. *M. ratus*, *M. musculus*, *M. sylvaticus*, *M. decumanus* et des Campagnols : *Arvicola arvensis*, *A. amphibius*, ont été étudiés par KOHN.

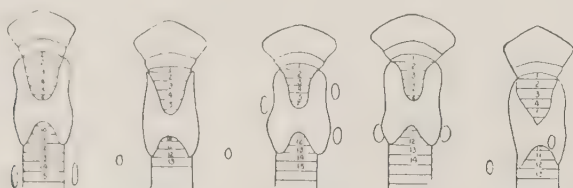


Fig. 8. — Disposition des Thyroïdes, des parathyroïdes externes et de la Trachée chez le Lapin

(d'ap. Mlle THOMPSON.)

(Demi-grandeur de la figure originale.)

4° RAT. — Des travaux des auteurs cités ci-dessus et tout particulièrement des recherches de KOHN, ERDHEIM et CRISTIANI, il résulte que chez le Rat il existe deux parathyroïdes complètement enchâssées dans le lobe thyroïdien, sur le bord antéro-externe dans le tiers supérieur. La parathyroïdectomie qui chez cet animal est forcément une thyro-parathyroïdectomie est, dit CRISTIANI, « une opération délicate, à cause des adhérences extrêmement solides que l'organe contracte avec le larynx et l'œsophage » (4).

5° COBAYE. — La distinction entre parathyroïdes internes et externes est difficile chez cet animal. KOHN dit ne pas avoir trouvé de parathyroïdes internes. Toutefois VINCENT et JOLLY en comptent

(1) ERDHEIM. — *Anat. Anzeiger*, vol. XXIX, n° 23, 1906.

(2) HARVIER. — *Thèse Médecine*, Paris, 1909, Jousset, éditeur.

(3) Du tissu parathyroïdien thymique a été trouvé par ROSSI chez les chèvres et les brebis (*Arch. Ital. Biol.*, 1911, vol. LV, fasc. 4, p. 91.)

(4) CRISTIANI H. — *C. R. Soc. Biol.*, 22 octobre 1892 ; *Arch. de Physiol.*, 1893, p. 39 ; *C. R. Soc. Biol.*, 7 janvier 1893. p. 4, et *Arch. de Physiol.*, 1893, p. 64 et p. 279.

quatre le plus couramment, deux profondément imbriquées dans la thyroïde, deux autres plus ou moins éloignées de cette glande. Les mêmes expérimentateurs ont compté jusqu'à six glandules, mais on peut n'en trouver que trois et même deux seulement.

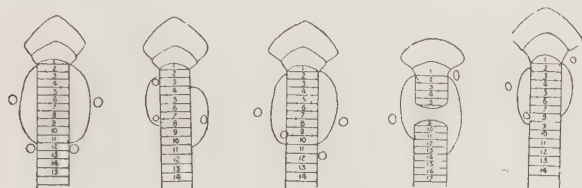


Fig. 9. — Les Parathyroïdes
et les Thyroïdes chez le Cobaye (d'ap. Mlle THOMPSON.)
(Réduction de moitié de la figure originale.)

6° *CHAT*. — En France, cet animal n'est pas d'un emploi courant dans les laboratoires, c'est ici la raison qui nous fait étudier les glandules de cette espèce en dehors de l'ordre logique que nous aurions dû suivre. Nous ne pouvons pas le passer sous silence, car c'est en effet sur le Chat que KOHN fit ses études si remarquées (1894); il s'attache aux parathyroïdes du Chat une sorte d'intérêt historique que nous ne négligerons pas. La topographie des parathyroïdes du chat est très analogue à celle des glandules du Chien : on y rencontre la double parité glandulaire. SANDSTRÖM décrit la *parathyroïde externe* aux environs du pôle supérieur du thyroïde, sur la face externe, près du bord antérieur; elle peut être libre à 2-5 millimètres du pôle supérieur, au niveau et dans l'angle de bifurcation de l'artère thyroïdienne supérieure.

La *parathyroïde interne* (KOHN) est située sur la face interne du thyroïde, superficielle, facile à détacher du lobe thyroïdien. HARVIER et MOREL (1) ont fait connaître du tissu parathyroïdien intrathymique, existant dans 50 % des cas. Les inclusions parathyroïdiennes sont souvent volumineuses (2 millimètres de dia-



Fig. 10. — Thyroïdes,
Parathyroïdes
et Trachée
chez le Chat

Les Parathyroïdes
internes sont en poin-
tillé (d'ap. Mlle THOMP-
SON.)

(Réduction de moitié.)

(1) HARVIER et MOREL. — C. R. Soc. Biol., 1909, p. 837.

mètre) visibles à l'œil nu et localisées aux lobes cervicaux du thymus.

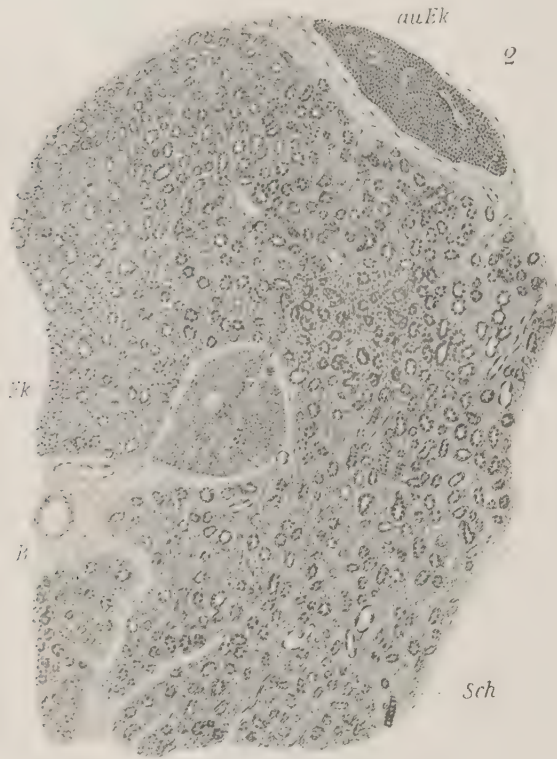


Fig. 11. — Coupe de la glande thyroïde gauche d'un Chat adulte montrant le corps épithélial externe (*auEk*) ou parathyroïde externe et le corps épithélial interne (*iEk*) ou parathyroïde interne (d'après KOHN).

du Structure fine des Parathyroïdes

De son étude sur le *Chat* à différents âges, KOHN a conclu que la parathyroïde pouvait se présenter sous trois apparences, en dehors desquelles on ne pouvait rencontrer que des variations insignifiantes.

I^{er} type. — L'épithélium forme une masse cellulaire compacte, cohérente, sans indication de réseau. Cette masse est parcourue seulement par quelques septa de tissu conjonctif fibrillaire contenant les vaisseaux.

II^e type. — L'épithélium forme des colonnes épithéliales qui tantôt sont larges, tantôt étroites; elles s'entrelacent; parmi ces cordons cellulaires et entre eux s'étale du tissu conjonctif richement vascularisé.

III^e type. — On observe une formation nette de lobules qui se relient les uns aux autres par du tissu conjonctif parcouru par des vaisseaux, surtout des veines assez larges. Les lobules consistent eux-mêmes en cordons cellulaires minces qui se divisent et s'anastomosent entre eux; ces cordons ne sont séparés que par de minuscules septa conjonctifs et quelques vaisseaux, principalement des capillaires.

Ces différents types ne résultent pas de modifications dues à l'âge, ils sont indépendants de l'âge; ils font l'impression que la parathyroïde aurait interrompu un peu plus tôt dans un cas, un peu plus tard dans un autre cas, son développement. Le I^{er} et le II^e types se trouvent chez les animaux âgés comme chez les jeunes; KOHN a trouvé le III^e type, lobulé, surtout bien prononcé dans la parathyroïde d'un homme de 57 ans.

Dans ces formations on trouve des cellules étroitement appliquées les unes contre les autres, sans ligne de démarcation bien visible; leurs noyaux sont ceux de cellules épithéliales, elliptiques ou ronds, assez rapprochés les uns des autres, mais jamais aussi étroitement que les noyaux des cellules des ganglions lymphatiques; ils se colorent plus fortement que les noyaux des cellules épithéliales thyroïdiennes, mais moins que les noyaux des corps lymphatiques avoisinants dont ils se distinguent nettement au surplus par leur volume. Le réseau chromatique ressort nettement; l'aspect et l'arrangement des cellules en font avec certitude des cellules épithéliales. Dans les cellules périphériques, les noyaux sont elliptiques, verticaux, à la

limite de la capsule, ce qui donne l'impression d'une véritable palissade périphérique.

Ce tissu fait l'impression d'un tissu embryonnaire ; mais tel qu'il est, le développement du tissu parathyroïdien est bien définitif ; il n'y a aucune différence structurale entre le corps épithélial (externe) d'un chat de 2 mois et celui d'un chat adulte. Chez le chat de 8 jours il y a peu de différence avec le chat nouveau-né. Cependant l'organe lui-même s'accroît, comme le prouvent les figures de karyokinèses qu'on y rencontre.

Les trois types morphologiques définis par KOHN ont été retrouvés avec toutefois quelques variantes, chez d'autres mammifères que le Chat.

CHEZ LE CHIEN

ALQUIER a décrit un *type ordinaire*, un *type compact* et un *type réticulé*.

Ces formes de structure se retrouvent aussi bien dans les parathyroïdes internes que dans les parathyroïdes externes ; les premières ont toutefois habituellement moins d'affinité pour les colorants que les secondes.

Dans le *type ordinaire* d'ALQUIER, les cellules de 10 à 12 μ sont nettement délimitées, de forme polyédrique, elles ont un gros noyau homogène, arrondi ou ovalaire de 5 à 7-8 μ de diamètre maximum, un protoplasma clair, finement granuleux ; elles sont disposées en travées anastomosées en réseau à mailles de dimensions variables ; chaque travée compte en épaisseur 2 ou 3 cellules juxtaposées ; par places, les cellules sont accumulées en plus grand nombre et les travées sont renflées irrégulièrement. Entre les cellules on voit des espaces intercellulaires présentant les mêmes affinités, mais plus énergiques, que le protoplasma. Entre les mailles cellulaires se trouvent les vaisseaux sanguins ; ce sont des capillaires limités par un endothélium à gros noyaux ovalaires. Autour des capillaires existent de rares cellules conjonctives à courts prolongements étoilés, à protoplasma fortement basophile comme celui de certaines cellules conjonctives jeunes.

Un amas de cellules polyédriques disposées les unes contre les autres, étroitement, sans ordre ; des capillaires très réduits, des travées cellulaires peu nettes, des espaces cellulaires notablement élargis par contre, caractérisent le *type compact* qui ne paraît résul-

ter en somme que de la compression du type ordinaire, que nous pourrions qualifier d'après la description ci-dessus de *trabéculaire*. Le type *réticulé* est mieux caractérisé : les cellules en sont plus petites, le corps cellulaire est plus colorable, mal limité, les espaces intercellulaires sont peu nets, il y a une rétraction des cellules dans la voie centrifuge sans compression centripète antagoniste ou simultanée. Il en résulte un élargissement vasculaire, un élargissement des mailles intra-trabéculaires, une apparition plus nette du tissu conjonctif. Ces trois aspects décrits par ALQUIER et que nous avons schématisés peuvent se rencontrer chez le même animal et souvent dans la même glande ; représentent-ils les étapes d'une sécrétion ? Il est difficile de le dire. Après une ablation partielle de l'appareil thyro-parathyroïdien l'aspect compact est le plus fréquent, après celui des surrénales ce serait l'aspect vésiculé qui serait le plus commun. Ce sont là des faits qui ne peuvent nous renseigner sur la question posée, pas plus que de cette expérimentation une hypertrophie fonctionnelle paraisse nettement ressortir. Pour FIORI (1) le tissu parathyroïdien — incapable de se régénérer après incision partielle d'une glandule — serait un tissu hautement différencié, comme les tissus musculaires ou nerveux, et c'est en somme ce qui paraît aussi résulter des expériences d'ALQUIER.

CHEZ L'HOMME

ERICH FISCHER (l. c.) qui a fait récemment une étude minutieuse de la structure fine des parathyroïdes, d'après un matériel important, a confirmé les trois principaux types donnés par KOHN ; il a retrouvé par conséquent une forme compacte, une forme réticulée et une lobulée. Quelques années avant, GETZOWA (2) avait ajouté pour l'homme, un quatrième type de structure, le type spongieux. FISCHER n'a pas retrouvé d'exemple caractéristique de ce type ; bien plus, selon lui, le type spongieux créé par GETZOWA doit rentrer dans le schéma II de KOHN ; l'aspect signalé par GETZOWA se produit quand les vaisseaux abordent presque directement le parenchyme glandulaire sans en être séparés par du tissu conjonctif. Chez l'Homme, le type *réticulé* serait le plus fréquent ; c'est, dit FISCHER, le type fondamental de la parathyroïde des adultes, à ce type se rattachent

(1) FIORI. — *Arch. per le Sc. med.*, t. XXIX ; 1906.

(2) GETZOWA. — *Virchow's Archiv.*, 1907, tome 188.

les deux autres variétés qui lui sont reliées par des étapes intermédiaires.

Le *type compact* résulterait d'une hypoplasie du tissu conjonctif, le type réticulé d'une hyperplasie de ce tissu. Avec KOHN, FISCHER reconnaît que l'âge ne peut être considéré comme facteur de ces différenciations morphologiques, puisque chez des sujets âgés FISCHER a trouvé le type compact, rarement d'ailleurs ; pourtant la structure compacte serait plus fréquente chez les sujets jeunes, le tissu conjonctif prenant plus de valeur à mesure que le sujet vieillit ; cette opinion est également celle de GETZOWA. En définitive, le type I serait le plus fréquemment rencontré chez les sujets jeunes, particulièrement dans le sexe féminin, le type III (4 % des cas) n'a été rencontré que chez les sujets âgés, le type réticulé (II) peut se rencontrer à tous les âges, et également dans les deux sexes.

Au point de vue cytologique GETZOWA a défini chez l'homme quatre espèces cellulaires :

- a) les cellules limpides comme de l'eau (wasserhellen) ;
- b) les cellules rose-rouges (rosaroten) ;
- c) les cellules d'apparence syncytiale ;
- d) les cellules oxyphiles.

FISCHER trouve cette classification trop compliquée ou trop peu ; en effet, dans chaque groupe on peut observer des différences et des formes de passage de groupe à groupe ; on pourrait donc multiplier les variétés cellulaires à plaisir. Pour FISCHER, on distinguera : les *cellules principales* et les *cellules oxyphiles*.

a) *Cellules principales*. — Elles constituent le type cellulaire fondamental. Elles ont un noyau volumineux par rapport au corps cellulaire ; le noyau est de richesse chromatique variable, mais il est habituellement chargé de chromatine disposée en 3 à 10 mottes irrégulières, le noyau se colore d'une façon intense. De par la distribution condensée de la chromatine on distingue nettement le caryoplasma du réseau chromatique. Le noyau occupe souvent un siège excentrique dans un angle du polyèdre cellulaire. Les dimensions de la cellule varient avec l'état fonctionnel en moyenne de 4 à 7 μ , le noyau ayant un diamètre de 2 à 4 μ . Le protoplasma cellulaire est très variable. Dans l'état d'activité on trouve après coloration par l'hématéine-éosine un protoplasma granuleux nettement éosinophile entourant le noyau ; très souvent il n'y a pas contact entre le noyau et la cytoplasma, le noyau se trouve alors séparé du protoplasma par une zone achromatique concentrique. Cet état est l'état intermédiaire entre l'activité et le repos. L'espace périnucléaire incolorable par l'hématéine-éosine ne contient aucune for-

mation visible au moyen d'autres colorants. Quand les cellules sont au début de leur fonctionnement sécrétoire on peut voir l'espace clair s'étendre à presque toute la cellule, en sorte que, seule, la partie tout à fait périphérique du corps cellulaire est colorée par l'éosine. Cette étape de l'activité cellulaire est représentée par des formations qui sont précisément ce que GETZOWA appelait des cellules « *wasserhellen* ». Ce terme est d'ailleurs tout à fait approprié pour qualifier ces cellules ; elles donnent en effet l'impression d'être partiellement vides. Pour FISCHER ce sont des cellules à l'état de repos car écrit-il « la conviction où nous sommes qu'il ne peut exister dans aucune cellule un véritable vide nous oblige à considérer que cette portion si transparente de la cellule contient un protoplasma à l'état de repos ». Une hypothèse que je ne vois pas faite et qui vient également de suite à l'esprit, c'est que le protoplasma de cette cellule « *wasserhellen* » a pu être solubilisé par les réactifs fixateurs ou encore par l'eau de lavage au moment de la coloration ; car, si comme le pense FISCHER, on se représente difficilement un véritable vide cellulaire, on se représente au moins aussi difficilement un cytoplasma invisible. Incolorable, soit : mais invisible au point de simuler le vide !

Quoiqu'il en soit, dès le début de son activité la cellule devient colorable par l'éosine ; cette propriété éosinophile appartiendrait au produit sécrété. L'aspect variable des cellules serait alors conditionné par ce fait que le protoplasma, d'abord incolore, acquiert cette propriété au fur et à mesure de son fonctionnement ; celle-ci est à son maximum quand tout le corps cellulaire se montre éosinophile ; on a alors les cellules « *rosarote* » de GETZOWA.

L'aspect invariable du noyau est pour FISCHER un argument en faveur d'un type unique de cellule, « la cellule principale », les autres variétés (sauf les oxyphiles) étant des états de fonctionnement.

Chez les individus tout jeunes on trouve principalement des cellules claires, vides de sécrétion ; même à l'âge de 2 ans on ne trouve que d'une manière exceptionnelle une coloration du protoplasma qui n'est encore que partielle. Ce résultat cytologique serait la confirmation de l'opinion que ce n'est qu'à partir de 2 ans que commence un fonctionnellement cellulaire intensif. Cette opinion histologique ne me paraît pas cadrer, très heureusement, avec les données expérimentales sur l'exérèse des parathyroïdes chez les jeunes animaux.

b) *Cellules oxyphiles*. — Ces cellules ont été décrites et dénommées

par WELSH (1) ; on les trouve réunies en amas assez importants ; à faible grossissement elles apparaissent comme des îlots complètement clairs ; leur dimension moyenne est de $8-17 \mu$ avec un noyau de $0,5$ à 3μ ; on en trouve de très grandes $25 : 8 \mu$ mais, même dans ce cas, le noyau reste toujours petit, il apparaît comme très foncé ; sur la coupe colorée figurée par FISCHER les noyaux de ces cellules ont un aspect pycnotique. Le protoplasma se colore par l'éosine en un rouge éclatant, il est vacuolaire, polyédrique (wabig), les limites cellulaires sont nettes ; le nombre des oxyphiles est plus petit que celui des cellules principales, mais il est vraisemblable qu'elles augmentent avec l'âge ; dans certains cas elles sont très nombreuses et le nombre des cellules de WELSH surtout dans les cas d'adipose peut atteindre les $2/3$ du parenchyme. WELSH pensait que ces cellules n'apparaissent qu'à partir de 10 ans, cette assertion est inexacte ; GETZOWA les a vues chez des enfants de 7 ans et même de 4 ans ; FISCHER de son côté dit en avoir trouvé chez un enfant de 2 ans. Dans ce dernier cas, ces cellules étaient rares et petites, le noyau était foncé, on pouvait distinguer dans le corps cellulaire un corpuscule chromatique. Le protoplasma vacuolaire est homogène. Avec l'âge le noyau devient plus grand, il perd sa forme ronde.

Quelle est la fonction physiologique de ces cellules de WELSH ?

Pour PETERSEN ce sont des cellules dégénérées ; au contraire, pour GETZOWA ce sont des cellules en fonctionnement très actif, mais elle ne suggère pas quelle serait cette fonction. PÉPÈRE considère qu'elles produisent le colloïde ; il est seul de son avis.

Pour ERDHEIM et HABERFELD (2) ce sont des cellules sans importance ; FISCHER croit pouvoir leur assigner un rôle dans la sécrétion interne de la parathyroïde ; cette opinion n'est évidemment pas très compromettante puisqu'il s'agit d'une cellule parenchymateuse sécrétrice, d'une glande à sécrétion interne ; leur sécrétion serait granuleuse, différente d'ailleurs du colloïde trouvé dans certains cas.

Des faits que nous venons de mentionner il résulte que les glandes parathyroïdes présentent une structure d'un polymorphisme exceptionnel ; et, pour une structure déterminée, les cellules composantes sont également très polymorphes, la parathyroïde est une véritable glande Protée. La difficulté de grouper les structures principales de cette glande est encore accrue par la diversité des dénominations imaginées par les observateurs. Il semble pourtant bien que la tendance actuelle des histologistes se dirige vers une limi-

(1) WELSH. — *Journal of Anat. and Physiol.*, vol. XXXII, 1898 ; nouvelle série, vol. XII.

(2) HABERFELD. — *Virchow's Archiv.*, 1911, vol. CCIII.

tation des qualificatifs accolés à des cellules qui pour être différentes d'aspect à un certain moment n'en sont pas moins une même espèce cellulaire. Dans cet ordre d'idées il nous paraît que le travail d'ERICH FISCHER devrait bien être pris comme modèle.

Nous terminerons cet aperçu de la structure fine des parathyroïdes de Mammifères par l'étude de la parathyroïde du Cheval.

CHEZ LE CHEVAL

BOBEAU (1) reconnaît trois types de structure :

1° *Type normal* pauvre en tissu conjonctif, formé de cellules normales groupées en pseudo-acini ou en cordons ; très vascularisé, par des capillaires. Le tissu conjonctif est riche en plasmazellen et en mastzellen.

2° *Type intermédiaire* ; le tissu conjonctif augmente, les capillaires diminuent, ainsi que la proportion des cellules normales qui ne forment plus que la moitié au lieu des 9/10 (dans le type normal) du parenchyme. Les cellules claires, très rares dans le type normal sont ici en îlots nombreux ; par ailleurs, les cellules sombres, peu nombreuses dans le type 1, augmentent dans le type intermédiaire.

3° *Type fasciculé*. — Le tissu conjonctif y prédomine, il est compact, fibreux, forme de véritables gaines aux capillaires qui se raréfient. On ne trouve plus que des cellules claires et des cordons sombres formant de minces travées à peu près parallèles entre elles et entourées de tissu conjonctif qui s'épaissit encore autour de l'organe pour lui constituer une véritable gaine fibreuse. Relativement aux éléments cellulaires, BOBEAU établit trois grandes divisions : les *cellules fondamentales*, les *cellules protoplasmiques* et les *spongiocytes*.

Les cellules fondamentales se divisent elles-mêmes en :

Cellules normales de 12 à 16 μ , allongées, cylindriques ou bien en forme de pyramide tronquée, à noyau localisé dans la moitié basale du protoplasma. Celui-ci est granuleux, renferme des mitochondries peu colorables. Le noyau est volumineux (son diamètre étant de 5 à 7 μ , à forme arrondie ou ovale, il peut être envahi par des gouttelettes de graisse ; ces cellules sont bien limitées par une membrane mince mais nette, le plus souvent rectiligne.

b) *Cellules claires* (*wasserhellen* de GETZOWA) ; elles ne diffèrent pas essentiellement des mêmes cellules de la parathyroïde de l'homme. Que sont ces cellules ? BOBEAU ne se prononce pas. On y trouve de

(1) BOBEAU G. — *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 1911, p. 371.

rares mitochondries, le noyau ressemble à celui des cellules normales, mais peut présenter des variations de chromaticité ; la membrane cellulaire est très visible.

c) *Cellules sombres*. — Plus petites que les précédentes (10 μ), polygonales à noyau central, groupées en cordons minces, à protoplasma éosinophile, riches en mitochondries assez grosses, peu colo-

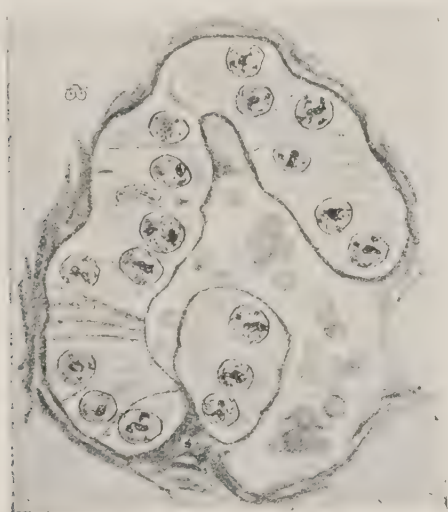


Fig. 12. — Cordon parathyroïdien formé d'une seule assise de cellules normales

Zeiss. obj. imm. apoch. 2 mm., ocul. comp. 4
(d'ap. BOBEAU : fig. 1, p. 380, l. c.)

rables et en chondriocontes courts et en forme d'U ou de V plus ou moins ouverts. Le noyau est petit, peu régulier, devient facilement hyperchromatique, la membrane cellulaire est à peine visible.

d) *Grosses cellules à produit granuleux ou colloïde*. — Ce sont de volumineuses cellules se rencontrant indifféremment au milieu des cellules normales ou des cellules sombres ; elles dériveraient des cellules normales qui, après être devenues cellules sombres évolueraient vers ce type spécial. Le protoplasma se teint en rose très vif par l'éosine, il est granuleux, vacuolisé ; dans ces vacuoles il existe un produit dont les réactions chromatiques sont les mêmes que celles du colloïde thyroïdien. La formation de ce colloïde serait

précédée de l'apparition d'un granulum qui serait un pré-colloïde. On trouve également — bien entendu — des mitochondries dans ces cellules.

e) *Syncytiums*. — Ces groupes syncytiaux sont formés par la réunion de plusieurs cellules fondamentales ayant commencé une évolution dans le sens des grosses cellules et qui semblent brusque-

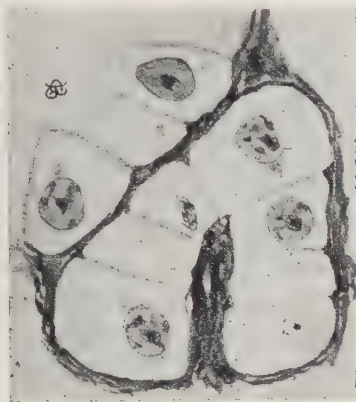


Fig. 13. — Quelques cellules claires
de la parathyroïde du Cheval
(d'ap. BOBEAU)
(Grossissem. comme fig. 12)

ment arrêtées dans leur évolution sans qu'on puisse en dire la cause.

Les cellules protoplasmiques. — Ce sont des éléments allongés, parfois fusiformes, colorables d'une façon très intense, ce qui ne veut pas dire très éosinophile « puisque il est assez difficile de reconnaître ces cellules sur des coupes colorées à l'hématéine-éosine ou à l'hématoxyline rapide Van Gieson. Par la coloration de PRENANT elles se colorent en violet noir ; elles renferment de très fines mitochondries ; elles ont un noyau peu visible, leur membrane cellulaire est mince, très colorable habituellement ; il est possible qu'elles aient un rôle dans la conduction vers l'extérieur des matières grasses produites à l'intérieur des cellules glandulaires.

Les Spongiocytes. — Ce sont des cellules arrondies ou rectangulaires assez volumineuses (20 μ de long sur 12 de large) dont le protoplasma est réticulé, pauvre en mitochondries ; leur noyau est volumineux, la membrane cellulaire est assez épaisse.

Conclusion :

La conclusion de ces recherches c'est qu'en somme on retrouve dans les différents types de Mammifères les trois aspects morphologiques définis par KOHN : la différence de ces trois aspects est essentiellement due au plus ou moins grand développement du *tissu conjonctif*, c'est ce tissu qui conditionne et la richesse vasculaire et la dispo-



Fig. 14. — Un cordon de cellules sombres,
des parathyroïdes du Cheval

Cette figure montre les diverses formes de noyaux et le peu de netteté des membranes cellulaires. En haut, grosse cellule en dégénérescence granuleuse.

(Grossissem. comme fig. 12 et 13; d'ap. BOBEAU.)

sition des cellules. Les trois qualificatifs donnés par KOHN à ces types de structure rencontrés dans les parathyroïdes sont donc contrôlés et doivent être définitivement adoptés à l'exclusion de tous autres, comme l'a fait FISCHER et aussi GETZOWA (au moins en partie) ; le type *spongieux* de cette dernière devant rentrer dans le type réticulé de KOHN.

Il est difficile d'homologuer les types : ordinaire, compact et réticulé d'ALQUIER avec les types de KOHN étant donnée l'insuffi-

sance cytologique du mémoire d'ALQUIER ; il nous semble bien toutefois que le type « *ordinaire* » peut être homologué au type réticulé de KOHN, le type réticulé d'ALQUIER devant se rapprocher du type lobulaire (KOHN) ; nous nous basons dans l'essai de cette homologation sur la trame conjonctive.

Les trois types définis par BOBEAU chez le cheval sont faciles à homologuer aux types de KOHN. Le type *normal*, c'est le type *compact* pauvre en stroma conjonctif ; le type *intermédiaire* serait le type *réticulé* et le type *fasciculaire* serait le type *lobulaire* de KOHN. Quand on s'efforce à schématiser et à réunir dans un cadre commun les données cytologiques sur les parathyroïdes des mammifères, on s'aperçoit rapidement que la tâche est peu aisée.

Je réunis dans le tableau ci-dessous les données cytologiques qui résultent de l'étude détaillée des mémoires de PÉPÈRE, GETZOWA, ERICH FISCHER et BOBEAU.

PÉPÈRE	GETZOWA	E. FISCHER	BOBEAU
<i>chez l'homme</i>	<i>chez l'homme</i>	<i>chez l'homme</i>	<i>chez le cheval</i>
Cellules fondamentales.	Cellules Claires.	Cellules Principales	Cellules Fondamentales.
Cellules Chromophiles.	Cellules Roses-Rouges. Syncytiums. Cellules oxyphiles.	a) cellules claires. b) cellules Roses-Rouges. c) états intermédiaires entre a et b. Cellules oxyphiles.	a) cellules normales. b) cellules claires. c) cellules sombres. d) cellules à colloïde. e) cellules syncytiales. Cellules Protoplasmiques. Spongiocytes.

De ce tableau il paraît résulter que chez l'homme, comme le soutient FISCHER, les cellules parathyroïdiennes sont de deux sortes. L'une très polymorphe, la *cellule principale* ou fondamentale de PÉPÈRE se présente comme un élément doué d'une activité insoup-

connée si nous comparons la multiplicité des apparences morphologiques présentées par cette cellule, états de structure qui caractérisent vraisemblablement un fonctionnement bien particulier, avec la stabilité si grande d'une cellule éminemment sécrétrice pourtant, comme la cellule pancréatique. L'extrême différence qui sépare la cellule claire (cellule au repos pour FISCHER) de la cellule rose-rouge qui serait la cellule gonflée de sécrétion fait songer à un rapide épuisement de la cellule sécrétrice ; les cellules à enzyme ne nous donnent pas d'exemples comparables ; il est vraiment curieux aussi de constater le peu de simultanéité du fonctionnement des éléments appartenant à une même espèce cellulaire, répondant par conséquent en même temps aux mêmes excitations ; des images morphologiques représentant une série d'étapes fonctionnelles aussi tranchées éloignent décidément les cellules parathyroïdiennes des cellules sécrétantes exocrines ; cette cellule *principale* de E. FISCHER peut être homologuée à la *cellule fondamentale* de BOBEAU. Quand à la *cellule oxyphile* de WELSH, d'après ses dimensions (8-17 μ et même 8-25 μ), les caractéristiques de son protoplasma : vacuolaire, éosinophile, granuleux, elle me paraît se rapprocher des « grosses *cellules à produit granuleux* ou *colloïde* » observées par BOBEAU chez le cheval et probablement aussi des « *cellules chromophiles* » dont l'abondance a été notée par PÉPÈRE dans la parathyroïde interne de Lapins auxquels il avait enlevé les deux parathyroïdes externes, et dans la parathyroïde de l'homme.

PARTICULARITÉS HISTOLOGIQUES

Elles sont signalées par nombre d'auteurs ; PÉPÈRE (1) les a étudiées dans la glandule humaine. A côté des *dilatations kystiques* de diverses formes et de diverses natures dépendant d'amas colloïdiens folliculaires ou kystiques anormaux, ou de dilatations télangiectasiques de vaisseaux sanguins et lymphatiques, PÉPÈRE a trouvé, dans la parathyroïde humaine, des formes kystiques ou canaliculées qui, sans lien commun avec les précédentes, représentent les résidus canaliculés d'un *ductus parathyreoïdus* avec parcours intra et extra-glandulaire. Sur les parois de la portion extra-glandulaire du *ductus parathyreoïdus*, peuvent se trouver des îlots de tissu parathyroïdien, alors même que le canal est situé dans les localités relativement

(1) PÉPÈRE. — *Arch. Ital. de Biol.*, vol. XLVIII, fasc. 1, 1907, p. 67.

éloignées du corps glandulaire principal. Un canal parathyroïdien a été trouvé aussi par PÉPÈRE dans la parathyroïde interne du Lapin : NICOLAS (1) en a vu également dans le voisinage des parathyroïdes internes de jeunes lapins.

On trouve également dans la parathyroïde des *vésicules à épithélium cilié*. NICOLAS en a signalé dans la glandule externe d'un Chat de 8 jours et chez un Lapin de 6 semaines, en avant et en dehors de la glandule interne ; WALTERS EDMUNDS (2) en a trouvé dans la parathyroïde du Chien. Pour NICOLAS ces formations représentent vraisemblablement des vestiges de la période embryonnaire ; elles représenteraient le canal appelé par SIMON *thyreo-pharyngien* et qui est le vestige de l'ébauche latérale de la glande thyroïde.

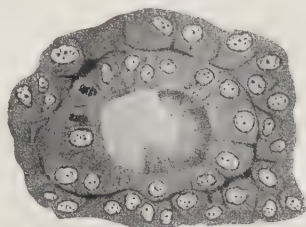


Fig. 15. — Vésicule épithélium cilié dans le parathyroïde externe d'un Chat de 8 jours.

Ocul n° 4, obj imm. 1,30 — 2 mm.
(d'ap. NICOLAS.)

Il est probable que ces vestiges canaliculés à épithélium cilié sont les mêmes que ceux décrits par PÉPÈRE comme canal parathyroïdien, mais cet auteur ne représente aucune portion de l'épithélium de son *ductus parathyreoidus* comme ciliée.

3° LE TISSU PARATHYROÏDIEN PEUT-IL SE TRANSFORMER EN TISSU THYROÏDIEN ?

Après l'ablation des thyroïdes et parathyroïdes internes au lapin, il avait semblé à GLEY que les parathyroïdes externes laissées en place s'hypertrophiaient, en même temps que leur structure paraissait évoluer vers celle du thyroïde. Cette constatation donnait une base expérimentale à l'opinion de SANDSTRÖM (*l. c.*) pour qui les parathyroïdes n'étaient que du tissu thyroïdien embryonnaire, opinion qui, comme nous l'avons vu, était celle de ROGOWITSCH, HURTHLE et d'autres. L'hypothèse de GLEY fut battue en brèche

(1) NICOLAS. — *Bibliog. Anat.*, 1896, p. 171.

(2) W. EDMUNDS. — *The Journal of Pathol. and Bact.*, 1896, p. 488.

par MOUSSU et HOFMEISTER qui soutiennent que la preuve histologique du passage de la parathyroïde au type thyroïde n'est pas faite ; les deux glandes étant vraisemblablement distinctes de par leur rôle physiologique. Un peu plus tard, le mémoire de KOHN jette un nouveau jour sur la question ; de cette étude KOHN conclut avec force qu'il n'y a absolument aucune filiation entre les deux tissus, ils sont indépendants, la thyroïde et les parathyroïdes sont deux organes distincts ; pour trancher la question il exprime l'opinion que le terme parathyroïde prête à confusion ; et il propose le nom de « *corps épithélial* ». Cette dénomination est sans aucun doute beaucoup plus adéquate que celle de « parathyroïde ». Au cours de ce travail nous avons pourtant conservé cette dernière, qui, aujourd'hui, répond non pas seulement à la situation topographique des organes qu'elle désigne, mais à tout l'ensemble des connaissances physiologiques, histologiques et anatomiques que nous avons sur eux ; ces connaissances schématisées dans le nom de « parathyroïde » ne peuvent plus actuellement être interprétées dans le sens vague, imprécis qu'elles avaient il y a vingt ans. Cependant des expérimentateurs ont paru vouloir, à nouveau, reprendre la question de la transformation possible de la parathyroïde en thyroïde. C'est pour examiner les nouveaux faits qu'ils apportent en preuves à leur opinion que nous avons introduit dans cet ouvrage un chapitre dont nous n'avions pas tout d'abord prévu la nécessité, persuadé que nous sommes de la non-vicariance possible du tissu thyroïdien par le tissu parathyroïdien. KOHN, s'élevant contre le fait de voisinage invoqué pour le rapprochement au point de vue histo-physiologique de ces deux organes, prétend que le simple voisinage de la thyroïde et des corps épithéliaux externes ne prouve rien pour leur filiation, parce que, dit-il, on peut parler d'un voisinage encore plus intime entre la thyroïde et le thymus ; on ne peut pas également faire valoir une continuité possible entre la parathyroïde et la thyroïde, parce qu'il existe en fait de plus nombreux cas de continuité entre la thyroïde et le thymus. KOHN n'admet donc pas avant la lettre l'emploi que M^{lle} THOMPSON fait de ses résultats, en les interprétant comme favorables en un certain sens à l'opinion de VINCENT et JOLLY qui soutiennent la transformation de la parathyroïde en thyroïde. « This is especially true in the case of the internal glandule, which as admitted by KOHN, is *often* continuity with the thyroid, and which I have frequently observed to show every kind of transition to the colloid vesicles formation of the latter » (*l. c.* p. 117).

L'importance de cette phrase est tout entière contenue dans le terme « souvent » que nous avons souligné ; or si ceci est vrai pour

les glandules internes, KOHN n'a vu que deux fois la continuité du tissu parathyroïdien externe avec le tissu thyroïdien. On ne peut donc

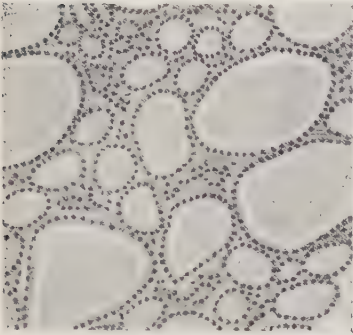


Fig. 16. — Thyroïde normale
de Chien
(d'ap. Mlle THOMPSON).

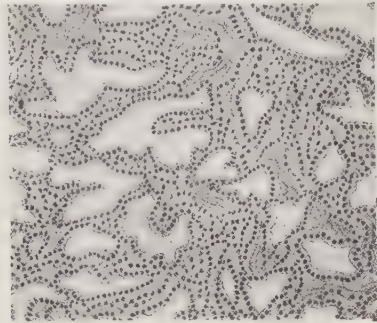


Fig. 17. — Parathyroïde de Chien
83 jours après Thyroïdectomie;
transformations vésiculaires
avec colloïde dans les vésicules
(d'ap. Mlle THOMPSON.)



Fig. 18. — Thyroïde de Chien,
32 jours après l'ablation
des quatre parathyroïdes.
Augmentation du tissu intervésiculaire
(d'ap. Mlle THOMPSON.)

conclure en ne se basant que sur les résultats des glandules internes. Enfin, KOHN ajoute : la ressemblance entre le tissu parathyroïdien et le tissu thyroïdien embryonnaire ne prouve rien, parce qu'à la

période où cette assertion est justifiée d'autres tissus présentent également une telle ressemblance, on ne pense pourtant pas à une filiation de ceux-ci avec la thyroïde. Ce n'est qu'en étudiant l'état final de l'organe que l'on peut avoir une opinion sur ce sujet, et, dans ce cas, personne ne peut avoir l'idée d'admettre dans la formation définitive du corpuscule épithélial externe une preuve de la parenté des deux organes.

L'opinion de KOHN fut vivement combattue par SCHAPER (1) l'année suivante (1895) ; SCHAPER maintient que les corps épithéliaux forment du tissu thyroïdien ; l'opinion de SCHAPER s'appuie sur le fait qu'il a vu de véritables vésicules à contenu colloïdal dans les corps épithéliaux internes : « Durch meine Befunde an dem inneren Epithelkörperchen beim Menschen ist ausser Zweifel gestellt, dass dasselbe befähigt ist, colloïdhaltige Drüsenalveolen aus sich hervorgehen zu lassen, odern mit andern Worten functioniren des Schilddrüsengewebe zu bilden » (*l. c.* p. 275).

Ainsi SCHAPER base sa réfutation de la théorie de KOHN particulièrement sur la présence de vésicules à colloïde, dont l'épithélium est orienté de la même manière que l'épithélium des vésicules thyroïdiennes.

Il y aurait donc entre le tissu parathyroïdien typique et le tissu thyroïdien des tissus intermédiaires possédant à la fois des caractères de tissu parathyroïdien et des caractères de tissu thyroïdien ; par transitions on irait de l'un à l'autre. Cet argument a été particulièrement invoqué par M^{lle} THOMPSON qui a vu et figuré (planche 12, fig. 15, et p. 13 fig. 16 ; *l. c.*) un tel tissu de transition dans les parathyroïdes internes du lapin, dans les parathyroïdes externes du bœuf et du blaireau.

Avant elle FORSYTH (*l. c.* et 2) avait conclu que les parathyroïdes sont essentiellement de nature thyroïdienne, qu'elles ne possèdent pas de fonctions particulières, mais sont chargées quand elles secrètent d'élaborer une substance identique à celle de la thyroïde.

Ces travaux histologiques semblent donc infirmer la vue de KOHN sur la séparation des deux organes, opinion soutenue depuis par BLUMENREICH et JACOBY, VASSALE et GENERALI, mais combattue du point de vue physiologique dans ces dernières années par VINCENT et JOLLY (3). Ces derniers s'appuient sur leurs propres tra-

(1) SCHAPER. — *Archiv. f. mikroskop. Anat.*, vol. XLIV, 1895, p. 239.

(2) FORSYTH. — *Quart. Journ. of. Med.*, janvier 1908, I, p. 150.

(3) VINCENT et JOLLY. — *Journ. of Physiol.*, 1904. Voir au chapitre. *Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne.*

vaux histologiques et sur ceux de KISHI (1) qui, ne se préoccupant que des parathyroïdes externes, conclut que :

a) La parathyroïde est un noyau embryonnaire de thyroïde. (hypothèse de SANDSTRÖM);



Figure 19

Fig. 19, 20 et 21, montrant la pénétration du tissu thyroïdien dans une parathyroïde externe chez le Chien

(d'ap. LAUNOY, inédit.)

b) Dans certaines conditions les parathyroïdes peuvent évoluer vers le type thyroïdien;

c) Quand les glandes thyroïdes sont normales, les parathyroïdes ne remplissent aucune fonction. Nous laissons d'autres conclusions

(1) KISHI. — *Virchow's Archiv.*, vol. CLXXVI, 1904.

de côté ; elles se rapportent au côté physiologique de la question et par-dessus le marché, n'ont aucun semblant de valeur (1).



Figure 20
(Voir Légende, figure 19.)

La première question à résoudre pour éclairer ce débat est celle-ci : Y a-t-il dans les parathyroïdes formation de vésicules et celles-ci *sécrètent-elles de la substance colloïde* ? La réponse à cette question n'est pas simple à formuler. Citons l'opinion de NICOLAS (*l. c.* 1896). « Il y aurait un processus formateur de cavités au sujet duquel je désire exprimer mon avis. Je veux parler du développement admis par certains auteurs, de vésicules à contenu colloïde dans les corpuscules parathyroïdiens tant externes qu'internes. Pour ma part, je *nie* absolument le fait, du moins chez les animaux suivants :

(1) Voici une de ces conclusions : « Les parathyroïdes ne jouent un rôle que quand on a enlevé la thyroïde ou que la quantité restante de celle-ci est insuffisante... » cette conclusion nous dispense de nous occuper des autres.

Lapin, Chat, Chauve-souris, dont j'ai étudié un nombre de sujets assez grands pour que j'ose être catégorique. De plus, j'ai examiné quelques échantillons d'autres Mammifères, ainsi des Rats et des Souris]jeunes, des Taupes, Musaraignes, Hérissons, un Singe. Jamais je n'ai vu de substance colloïde dans les glandules, ni, par suite,



Figure 21
(Voir *Légende, figure 19.*)

de vésicules formées par l'accumulation de celle-ci et je crains que les auteurs qui en ont affirmé la présence, ou bien n'aient eu à leur disposition que des pièces mal fixées, ou bien que, hypnotisés par cette idée, aussi séduisante que fausse d'ailleurs, que la structure des glandules est la même que celle de la glande thyroïde embryonnaire, ils ne se soient crus obligés d'interpréter dans le sens d'une transformation thyroïdienne des détails qui n'ont rien à faire avec ce processus. » Reprenant l'affirmation de SCHAPER pour qui c'est

chez l'homme que la transformation du tissu parathyroïdien en vésicules est la plus nette, NICOLAS ajoute : Je n'ai jamais eu à ma disposition que les glandules d'un enfant nouveau-né, assez fraîches pour que je sois sûr de leur bonne fixation, mais elles ne montraient rien de semblable. » Naturellement sur cet unique examen NICOLAS ne contredit pas SCHAFER, mais, dit-il... « il n'en restera pas moins vrai que les glandules des Mammifères autres que l'Homme ne donnent pas de matière colloïde, et cette exception est assez étonnante pour mériter d'être signalée » (*l. c.*, pp. 174 et 175).

Personnellement, j'ai fait l'étude d'un assez grand nombre de parathyroïdes tant internes qu'externes du chien, je n'ai jamais vu de vésicules à colloïde chez cet animal ; une seule fois j'ai rencontré au centre d'une parathyroïde externe une vésicule à colloïde, mais en étudiant les coupes en série on s'aperçoit que cette vésicule résulte de la pénétration dans le tissu parathyroïdien d'un tissu thyroïdien. A aucun moment il n'y a de continuité entre les deux tissus, ils sont séparés par une lame de tissu conjonctif assez dense. Si j'avais examiné la glandule en question après l'avoir isolée du tissu thyroïdien j'aurais pu conclure à la présence d'une grosse vésicule à colloïde, à structure thyroïdienne dans la glandule ; le fait d'avoir coupé les deux glandes ensemble empêcha cette erreur d'interprétation ; il y a lieu de se demander si pareil cas n'a pas déjà été la cause des prétendues transformations de tissu thyroïdien en tissu parathyroïdien signalées par les histologistes (fig. 19, 20, 21). GAZZI n'a pas non plus trouvé de termes de passage entre les deux glandes qui sont absolument dissemblables (1).

Toutefois, actuellement il paraît bien admis que des formations d'apparence vésiculaire, contenant du colloïde peuvent se présenter dans la parathyroïde. BOBEAU en a signalé chez le cheval et PÉPÈRE a vu des greffes parathyroïdiennes prendre la structure thyroïdienne. Nous ne pouvons pas admettre au surplus que les partisans de la transformation du tissu des glandules en tissu thyroïdien aient tous fait soit une erreur d'observation, inconcevable, soit opéré leurs recherches sur des pièces mal fixées ; une disposition si caractéristique que celle d'une vésicule ne peut résulter d'une fixation mauvaise, si défectueuse qu'on la suppose ; il est difficile d'admettre également qu'elle soit le résultat d'une altération *post-mortem*. Enfin, PÉPÈRE qui pourtant s'est élevé contre le renouveau de la théorie de SCHAFER admet que les cellules chromophiles sécrètent

(1) GAZZI. — *Boll. Sco. med. chir. Pavia.*, année 21, 1907.

de la substance colloïde, ce produit de sécrétion est même regardé par lui comme *constant* : « C'est un produit élaboré par les cellules glandulaires, sans que, à sa formation concourent, comme pour la thyroïde, des processus dégénératifs colloïdiens des éléments propres de la glande ; il n'est pas improbable que ses qualités physiques et chimiques et ses finalités fonctionnelles le différencient (le colloïde parathyroïdien) substantiellement de la substance colloïde thyroïdienne, avec laquelle il ne présente de l'analogie que par ses caractères les plus grossiers. » Ceci revient à dire avec KOHN « *tout ce qui brille n'est pas colloïde* », colloïde thyroïdien s'entend. Identifier deux formations parce qu'elles donnent un produit présentant certains caractères histo-chimiques analogues est vraiment un peu trop simple ; identifions-nous la chromatine des noyaux de la cellule pancréatique exocrine avec la substance chromatique des spermatozoïdes ? dirons-nous qu'un noyau de cellule pancréatique est *fonctionnellement* identique à la chromatine du spermatozoaire ? Personne n'y songe ; c'est toutefois ce que l'on fait quand, sous prétexte de « colloïde » on veut rapprocher fonctionnellement les parathyroïdes des thyroïdes. Dans de telles controverses il ne faut pas demander à l'histologie plus qu'elle ne peut donner ; la parole dernière est à la physiologie et nous verrons ultérieurement qu'il ne peut y avoir le moindre doute sur la différence profonde qui sépare fonctionnellement la glande thyroïde et les glandules.

La controverse histologique pouvait être toutefois réglée par la méthode expérimentale. En effet si comme on le soutient la parathyroïde est une thyroïde embryonnaire (SANDSTRÖM, SCHAPER, LIVINI, PETERSEN, GETZOWA, KISHI), ou une thyroïde accessoire (BÉRARD, HALPENNY et THOMSON) ou un organe de suppléance pour la thyroïde déficiente (SWALE, VINCENT et JOLLY), les meilleures conditions pour l'évolution de la glande ou sa mise en activité seront réalisées par l'exérèse totale du tissu thyroïdien. Or, les expériences réalisées chez le lapin, animal de choix pour cette intervention, en raison des dispositions anatomiques que nous avons étudiées, sont contradictoires. Sans insister sur ces résultats il est absolument impossible de conclure avec M^{lle} THOMPSON que « *when the thyroid is removed, the remaining parathyroids may take on its function and change their structure accordingly* » *l. c.*, p. 123. Cette affirmation est encore trop catégorique comme l'a montré TATUM dans un mémoire récent. (Voir : *Lésions histologiques dans le myxœdème expérimental*, p. 184.)

Nous ajouterons encore que les partisans de l'identification des thyroïdes et des glandules considèrent que le tissu intervésiculaire

ne serait que du tissu parathyroïdien, les cellules vésiculaires sont les cellules complètement développées, les secondes sont capables si besoin est d'évoluer vers le type thyroïdien. Réciproquement la suppression des parathyroïdes modifie la structure thyroïdienne vers le type parathyroïdien; EDMUNDS W. a noté après parathyroïdectomie l'augmentation de volume, le développement des vaisseaux glandulaires, le développement de tissu intervésiculaire, la disparition de la substance colloïde. Pour M^{lle} THOMPSON les modifications thyroïdiennes après parathyroïdectomie équivalent à la conversion du tissu thyroïdien en tissu parathyroïdien : « Moreover, the changes in the thyroid, after removal of the parathyroids, may be interpreted as the reverse change of thyroid into parathyroid tissue. The experimental evidence as to a separate function for parathyroids is inconclusive. »

Ne tenant compte que des résultats favorables à l'hypothèse de VINCENT, JOLLY et d'autres sur la réversibilité réciproque des tissus thyroïdien et parathyroïdien l'un dans l'autre, nous concluons des faits mentionnés ci-dessus que :

1^o Les parathyroïdes sécrètent un produit colloïde;

2^o Les cellules parathyroïdiennes peuvent s'organiser en follicules ou vésicules d'apparence thyroïdienne quand il y a déficience des thyroïdes ;

3^o Les cellules intervésiculaires augmentent et les vésicules thyroïdiennes se convertissent en tissu parathyroïdien quand il y a déficience des thyroïdes.

Ce sont là textuellement, les conclusions auxquelles aboutit M^{lle} THOMPSON, énergique partisan de la réversibilité des glandes et glandules.

Sans faire remarquer combien de telles conclusions sont peu concordantes avec les faits, on ne peut s'empêcher d'être frappé par leur illogisme.

Ou bien, en effet, une structure anatomique répond à quelque chose, ou bien elle ne répond à rien; ou bien les glandules ont un rôle physiologique propre ou bien elles n'en ont pas. *Si l'action physiologique de la thyroïde et celle des glandules sont identiques*, comment concevoir que le tissu thyroïdien s'organise après ablation de celles-ci en tissu parathyroïdien; pour quelle raison ce bouleversement histologique. Une suppléance? mais pourquoi une suppléance puisque les deux organes sont fonctionnellement identiques et que d'autre part l'extrême raréfaction du tissu parathyroïdien comparée avec le grand développement du tissu thyroïdien en montre le peu d'importance? Dans l'hypothèse où le tissu parathyroïdien n'est que

du tissu thyroïdien embryonnaire, on conçoit encore moins la régression — après ablation des glandules — du tissu thyroïdien adulte, Dira-t-on qu'une certaine quantité de tissu embryonnaire doit toujours être présent pour que soit assuré le bon fonctionnement du tissu thyroïdien adulte? Cet argument ne mérite pas la peine d'une discussion. Reste la transformation du tissu parathyroïdien en tissu thyroïdien. Ici le développement apparent du tissu parathyroïdien en tissu thyroïdien est d'accord avec l'hypothèse de la suppléance et du tissu embryonnaire. Mais ne peut-elle pas s'interpréter autrement avec autant de raison. En effet, tous les animaux ayant subi une thyroïdectomie totale ont également subi une parathyroïdectomie partielle; il s'ensuit donc qu'avant tout les parathyroïdes restantes ont à suppléer par un hyperfonctionnement à la sécrétion parathyroïdienne manquante; cet argument est encore renforcé si l'on admet que le tissu intervésiculaire thyroïdien est du tissu parathyroïdien diffus. Aussi je me range tout à fait à l'opinion de PÉPÈRE quand il dit: « La disposition folliculaire (vésiculaire avec substance colloïde) que prennent les éléments parathyroïdiens dans des conditions déterminées de fonctions vicariantes, dans laquelle on a voulu reconnaître une étape vers sa constitution définitive en tissu thyroïdien, plutôt que le signe d'une simple hypertrophie fonctionnelle de la glande, se vérifie assez fréquemment, non seulement dans les parathyroïdes subsistantes, mais aussi dans la glandule greffée chez des animaux privés de parathyroïde... Cette modification de texture qui, dans certains cas, intéresse toute la greffe, et, d'autres fois, une partie seulement, ne peut certainement, dans ces conditions expérimentales spéciales, c'est-à-dire si les thyroïdes existent toujours intégralement, être imputée qu'à une fonction vicariante vis-à-vis des parathyroïdes extirpées. » Jusqu'à ce que de nouveaux faits expérimentaux vérifient les idées émises par VINCENT et JOLLY, HALPENNY et THOMPSON, c'est à l'opinion de PÉPÈRE que nous nous rangerons, comme étant la plus vraisemblable et d'ailleurs la plus conforme avec les résultats purement physiologiques que nous étudierons en détail, dans le chapitre consacré aux insuffisances thyroïdienne et parathyroïdienne expérimentales. Avant de conclure nous ajouterons un détail emprunté aux recherches de CRISTIANI et FERRARI (1). Comme PÉPÈRE, mais bien avant lui (1897), ces expérimentateurs ont essayé d'élucider la nature des glandules parathyroïdiennes en étudiant leur façon de se comporter au cours

(1) CRISTIANI et FERRARI. — *C. R. Soc. Biol.*, 9 octobre 1897, p. 886.

de la greffe ; l'examen histologique leur a montré qu'après avoir subi des phénomènes de dégénérescence, le greffon se reconstitue mais en gardant toujours ses caractères primitifs, sans jamais aboutir à la formation de tissu thyroïdien adulte. Les résultats de PÉPÈRE sont donc sensiblement différents de ceux de CRISTIANI et FERRARI. Ces chercheurs sont d'ailleurs d'accord dans leurs conclusions générales ; en particulier, CRISTIANI et son collaborateur concluent que les parathyroïdes ne sont donc pas probablement des organes thyroïdiens embryonnaires.

CHAPITRE II

L'Appareil thyro-parathyroïdien chez les Vertébrés inférieurs

OISEAUX

1° THYROÏDES

Chez les Oiseaux la thyroïde n'est jamais, comme dans le cas des Mammifères en contact avec la trachée. Ses relations les plus intimes et les plus constantes sont l'artère carotide et la veine jugulaire. La thyroïde est un organe pair ; chaque glande est située de chaque côté du cou, au niveau de l'extrémité antérieure du sternum, abritée par la masse musculaire pectorale, et le plus souvent intra-thoracique ; en contact avec les derniers lobules thymiques par son pôle antérieur, avec les parathyroïdes par son pôle postérieur.

Le lobe gauche est en général en rapport par sa surface ventrale avec l'artère carotide gauche, l'œsophage et la trachée, interne à la veine jugulaire, il est situé sur un plan un peu supérieur au niveau du syrinx. Le lobe droit est en règle générale en contact intime par sa surface ventrale avec la veine jugulaire droite, externe à la carotide et à la trachée. Ces rapports ne sont pas invariables, chaque lobe peut reposer soit sur la veine jugulaire, soit sur l'artère carotide ou se situer à cheval, entre les deux vaisseaux, il peut être externe à la veine ou interne à l'artère ; toutefois, il faudra les chercher toujours entre ces deux vaisseaux. La thyroïde est de couleur brun rougeâtre, de forme globuleuse ou ellipsoïdale, dans ce dernier cas l'axe le plus grand est parallèle à l'axe antéro-postérieur du corps, rarement perpendiculaire à celui-ci.

2° PARATHYROÏDES

Habituellement on en rencontre un groupe de chaque côté en contact avec le pôle postérieur de la thyroïde le plus souvent bilobée, l'un des lobes étant beaucoup plus volumineux que l'autre, le plus grand étant le plus rapproché de la thyroïde. On peut trouver parfois les parathyroïdes séparées des thyroïdes, et situées à quelques millimètres, un centimètre au plus de l'extrémité postérieure du thyroïde correspondant ; elles peuvent enfin se trouver masquées par le lobe thyroïdien qui les recouvre et ne sont alors visibles qu'après l'ablation de celui-ci. Ce sont des corps ovalaires ou sphériques, de couleur blanc-jaunâtre, de consistance ferme ; presque toujours plus petits que la thyroïde.

STRUCTURE

Comme chez les Mammifères, la *thyroïde* est divisée en lobules plus ou moins bien indiqués par du tissu conjonctif dont les septa partent de la capsule périphérique entourant l'organe. Chaque compartiment contient une vésicule remplie de colloïde homogène et tapissée par un épithélium à cellules plates, presque pavimenteuses, quelquefois cubiques, assez souvent même. Mais, d'après FORSYTH, dans la plupart des coupes le tissu épithélial se montre pavimenteux ; les cellules intervésiculaires sont en nombre restreint ; quand elles sont groupées, il serait impossible de les distinguer des cellules parathyroïdiennes ; pour la plupart du temps les vésicules sont très serrées et le tissu intervésiculaire est rare par conséquent ; il peut même manquer tout à fait. Ce caractère permet à lui seul de distinguer une parathyroïde d'Oiseau d'une parathyroïde de Mammifère.

La *parathyroïde* est divisée par du tissu conjonctif en cordons pleins de cellules polyédriques non groupées en follicules. Toutefois, occasionnellement, on peut observer des cellules réunies en cercle autour d'un lumen central, on a ainsi l'aspect d'une vésicule primitive, parfois aussi on peut trouver, d'après FORSYTH, des follicules parfaitement formés. D'après les caractères cytologiques, pour FORSYTH « les parathyroïdes des oiseaux sont plus souvent inactives que celles des mammifères »

FIG. I.

FIG. III.

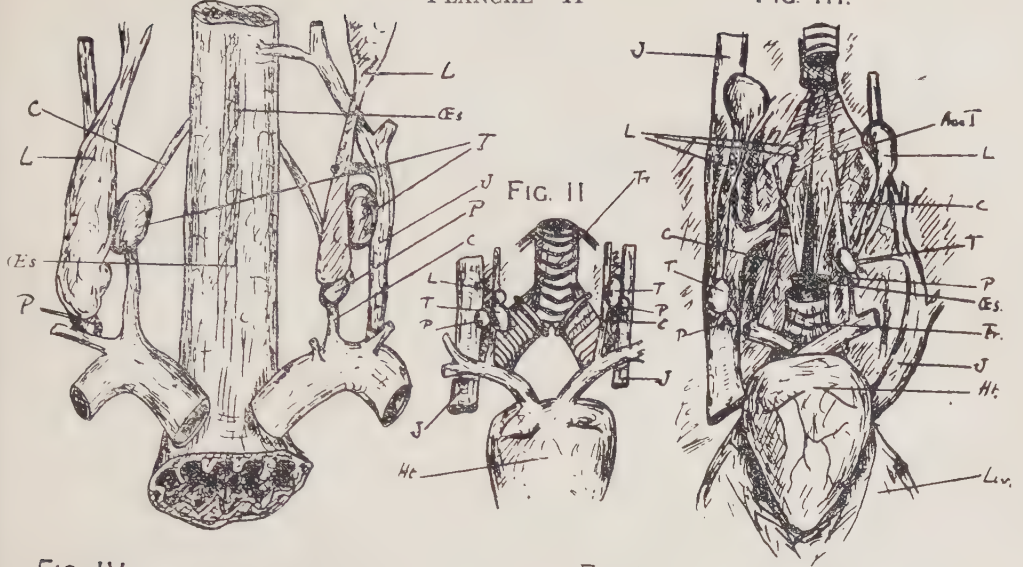


FIG. IV.

FIG. V.

FIG. VI.

FIG. VII.

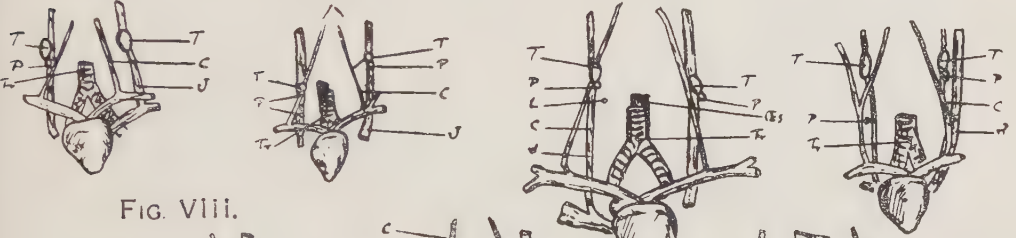


FIG. VIII.

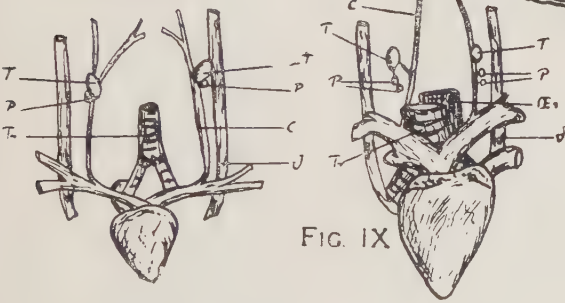


FIG. IX.

FIG. X.

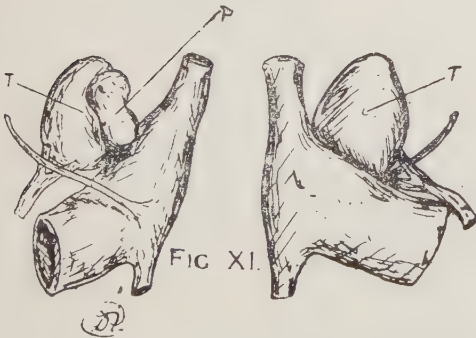
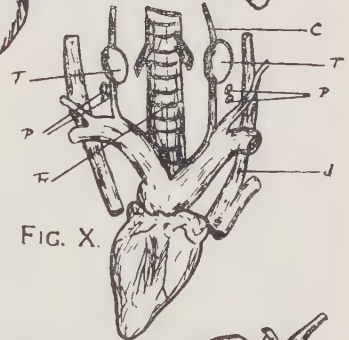


FIG. XI.

FIG. XII.

Fig. 22. — Appareil thyro-parathyroïdien de quelques Oiseaux (d'ap. FORSYTH.)

AccT, Thyroïde accessoire; C, art. carotïde; Hc, cœur; J, veine jugulaire; L, tissu lymphoïde; Liv, foie; Es, œsophage; P, glande parathyroïde; T, thyroïde; Tr, trachée.

Fig. I, L'appareil thyro-parathyroïdien chez Dissura maguari; II, Larus argentatus; III, Endocimus albus; IV, Crpypurus tataupa; V, Agapornis pullaria; VI, Asio otus; VII, Scardafella squamosa; VIII, Tinnunculus alaudarius; IX, E. albus et E. Ruber (Ibis); X, Balearia pavonina; XI, Strutio camelus (thyroïde gauche et gl. parathyroïde, face ventrale et dorsale); XII, thyroïde droite et gl. parathyroïdes droites, face ventrale et dorsale.

TYPES INTERMÉDIAIRES

Avec une fréquence tout à fait inusitée, les glandes thyroïdes peuvent contenir du tissu parathyroïdien (?). Ces cellules parathyroïdiennes (FORSYTH) peuvent être isolées ou en petits amas; parfois des champs entiers sont exclusivement parathyroïdiens et même la thyroïde peut être tout entière de structure parathyroïdienne. Quand les deux types cellulaires sont présents, il n'y a pas de démarcation entre les deux, on passe de l'un à l'autre sans possibilité de trouver une séparation. VINCENT et JOLLY ont fait grand état de ces recherches de FORSYTH pour soutenir leur hypothèse de l'identité des thyroïdes et des parathyroïdes. On trouvera dans le mémoire de FORSYTH (l. c. p. 302), la description anatomique de l'appareil thyro-parathyroïdien de 35 espèces d'oiseaux, dont nous donnons ci-dessous la nomenclature :

PASSERIFORMES	Milvus icinus	GALLIFORMES
<i>Corvidae</i>	Tinnunculus alaudarius	<i>Tetraonidae</i>
Gymnorhina leuconota	Tinnunculus Rupicolus	Callipeda calliformica
<i>Fringillidae</i>	<i>Sarcorhamphidae</i>	Ortyx virginianus
Cardinalis virginianus	Sarcorhamphus gryphus	LIMICOLIFORMES
<i>Sturnidae</i>	<i>Syrniinae</i>	<i>Charadriidae</i>
Acridotheres tristes	Asia otus	Haematopus ostralegus
Graecula intermedia	<i>Strigidae</i>	<i>Laridae</i>
	Stryx flammea	Larus argentatus
COLUMBIFORMES	HERODIONES	PYGOPODIFORMES
<i>Columbidae</i>	<i>Ardeidae</i>	<i>Podicepidae</i>
Scardafella squamosa	Nycticorax grisaeus	Ta chybaptes fluviatilis
<i>Psittaci</i>	<i>Ciconiidae</i>	<i>Uridae</i>
Platicercus pollidiceps	Dissura maguari	Uria troile
Psittacus erithacus	Mycteria americana	LAMELLIROSTES
Agapornis pullaria	<i>Ibididae</i>	<i>Cygnidae</i>
<i>Loriidae</i>	Eudocimus albus	Cygnus astratus
Lorius domicella	ALECTORIDES	CRYPTURI
<i>RAPTORES</i>	<i>Gruidae</i>	<i>Tinamidae</i>
<i>Falcones</i>	Balearica pavonina	Crypturus tataupa
Falco elenoriae	<i>Ballidae</i>	STRATHIONES
Circaetus gallicus	Porphyrion calvus	<i>Strathionidae</i>
Gypohierax angolensis		Strathio camelus
Milvus aegyptius		

L'appareil thyro-parathyroïdien chez la poule. — JOUTY (1) qui a fait avec DOYON les premières recherches d'insuffisance parathy-

(1) JOUTY. — *Thèse Doctorat médecine*. Décembre 1903, Lyon ; Rey, imp.-éditeur.

roïdienne chez la poule, a décrit chez cet animal la situation de l'appareil thyro-parathyroïdien. « Les thyroïdes sont chez les oiseaux (chez la poule dans l'exemple choisi), profondément situées dans l'intérieur de la cage thoracique. Il existe un lobe thyroïdien de chaque côté de la trachée. Sa coloration est rouge violacé et très distincte de celle des tissus voisins. Il est de forme ovoïde et appliqué contre la paroi de la carotide primitive, en connexion intime sur sa face externe avec la jugulaire. Une petite artériole émanant de la carotide la pénètre par sa face dorsale. Un tissu conjonctif qui entoure la glande la maintient solidement fixée contre ces deux vaisseaux (artère et veine).

Il existe au-dessous de la glande principale une glandule de consistance ferme, d'aspect globuleux, qui est une parathyroïde. Ses rapports avec la glande thyroïde sont variables. Chez tous les animaux que nous avons disséqués ou opérés, nous l'avons trouvée tantôt accolée immédiatement à l'extrémité inférieure du lobe thyroïdien, tantôt séparée de lui par une distance plus ou moins grande. (parfois 1 centimètre). A côté de cette parathyroïde, généralement au-dessous d'elle, ou bien soudée à elle, se trouve une autre petite glandule qui est aussi une parathyroïde »

J'ajoute à cette description que j'ai trouvé cette petite glandule, à droite, par deux fois au-dessus de la glandule principale; j'ai fait une quinzaine d'ablations de parathyroïdes chez la poule.

D'après VERDUN (1) « les glandules III (externe) et IV (interne) se sont trouvées d'une façon constante chez toutes les espèces examinées (Poulet, Epervier, Chouette, Canard, Geai, Corbeau, Pigeon). Chez l'adulte elles sont habituellement soudées, quoique parfaitement distinctes; la glandule III est plus volumineuse que l'autre. Généralement placées au-dessous de la thyroïde, elles se mettent pourtant assez fréquemment au contact de cette glande, et la glandule III peut même y être enchaînée, tandis que la glandule IV contracte plutôt des connexions avec l'organe post-branchial (thyroïde latérale).

L'existence d'une troisième glandule, plus petite que les deux autres, est un fait assez commun. Le plus souvent elle est incorporée à la thyroïde latérale (Poulet, Canard), cependant nous l'avons rencontrée assez souvent isolée »

De ceci, il résulte qu'il faut dire qu'il y a quatre parathyroïdes chez les oiseaux.

J'ai rencontré dans un cas une grosse parathyroïde accessoire placée

(1) VERDUN. — *Thèse doctoral ès sciences*, 1898.

directement sur le tronc aortique, à gauche ; le volume de cette parathyroïde était nettement supérieur à celui du groupe parathyroïdien gauche.

REPTILES

Chez ces animaux les thyroïdes et parathyroïdes sont bien séparées. La thyroïde, qui naît d'un bourgeon impair, reste unique chez les Chéloniens et les Ophidiens ; chez les Lacertiliens au contraire elle est bilobée chez les jeunes et paire chez les animaux plus âgés. La thyroïde est habituellement située au voisinage du péricarde. Les parathyroïdes — ainsi que les corps post-branchiaux (d'après SM^{lle} THOMPSON) — sont paires, une de chaque côté et située en avant de la thyroïde.

M^{lle} THOMPSON a donné l'étude histologique des glandes et glandules d'un certain nombre de reptiles. *Chéloniens* : *Chrysemys picta*, *Pseudemys scripta*, *Kinosternon pennsylvanicum* ; *Ophidiens* : *Tropidonotus natrix*, *Natrix fasciata* sipedon ; *Lacertiliens*, *Anolis velifer*.

CHÉLONIENS

DOYON (1) a décrit spécialement les parathyroïdes de la Tortue d'Afrique. Chez cet animal les glandules sont au nombre de deux, une de chaque côté, à la base du cou. Elles sont situées loin de la glande thyroïde, très près et au-dessous du thymus, contre la crosse de l'aorte droite et gauche, au niveau du point où le vaisseau s'infléchit en arrière. Ces glandules ont une coloration jaune et une forme arrondie. Leurs dimensions sont très petites ; chez une tortue dont la carapace a une longueur de 15 cm., les parathyroïdes n'ont pas plus d'un millimètre de diamètre.

Chez la *Tortue grecque*, AIMÉ (2) a trouvé de chaque côté une

(1) DOYON. — *Journal de Physiol. et de Pathologie.*, 1907, p. 457.

(2) AIMÉ. — *C. R. Soc. Biol.*, 1911, 11 février, p. 209.

glandule inférieure et interne appliquée contre la carotide et une glandule supérieure et externe incluse dans le thymus (glandule parathyrique). Ces organes ont des dimensions oscillant autour d'un millimètre ; ils sont de forme arrondie, ovulaire ou triangulaire et possèdent le plus souvent des prolongements pouvant égaler en longueur celle de l'organe. La glandule incluse dans le thymus a des prolongements beaucoup plus nombreux ; là ils se replient dans toutes les directions et sont toujours terminés par un lobe thymique. L'existence de ces quatre glandules confirme les notions embryologiques. Chez les Chéloniens, les II^e et III^e fentes entodermiques branchiales donnent naissance chacune à une ébauche de glandule par la base et à une ébauche thymique par l'extrémité. Etant donné la situation et les rapports de ces glandules AIMÉ préférerait les désigner sous les noms de « corps épithéliaux externes et internes » (noms proposés par KOHN comme nous l'avons vu antérieurement) qui permettent de ne pas tenir compte des rapports variables que ces formations présentent chez les vertébrés soit avec la thyroïde, soit avec le thymus.

Chez *Chrysemys picta*, M^{lle} THOMPSON (l. c.) donne les détails histologiques suivants : Les vésicules *thyroïdiennes* sont tapissées par un épithélium cubique, bas ; le protoplasma est granuleux. Il y a peu de tissu intervésiculaire et assez de tissu conjonctif. Le contenu colloïde des vésicules paraît être composé de deux substances présentant des affinités chromatiques différentes : les gouttelettes se colorent en foncé dans la double coloration hématoxyline au fer et éosine, tandis que le reste du colloïde se colore avec l'éosine.

La *parathyroïde* est un organe compact, encapsulé, richement vascularisé et contient des trabécules de tissu conjonctif fin ; vaisseaux et conjonctif divisent l'organe en lobules ayant la forme générale d'alvéoles ou d'acini glandulaires. Quelques cellules sont extrêmement allongées et sont de deux espèces, les unes claires, les autres foncées ; quelques-unes sont massives, de petites dimensions, d'autres sont arrondies. Dans certaines parties de l'organe, spécialement à sa périphérie, les cellules sont disposées en cercle autour de petits vaisseaux sanguins, on a alors l'apparence d'un tube sécrèteur dont le vaisseau serait la lumière ; toutefois, dans d'autres cas, le vaisseau manque, il n'y a pas de ligne épithéliale, et il existe une véritable lumière à l'alvéole parathyroïdienne ; mais celle-ci ne renferme pas de colloïde. On peut voir dans certains cas de la substance colloïde dans les lymphatiques. Le protoplasma cellulaire est finement mais nettement granuleux.

SAURIENS

En 1909, G. VIGUIER (1) a décrit avec soin le corps thyroïde du Gecko (*Tarentola mauritanica*, Lin); chez le Gecko le corps thyroïde est situé sous les muscles superficiels du cou, au-devant de la trachée, au-dessus du sternum et des clavicules et à une petite distance du cœur (environ 3 millimètres). Ce qui correspond à 7 ou 8 anneaux cartilagineux de la trachée. L'organe étalé transversalement repose directement sur la trachée au niveau de la ligne médiane et latéralement sur l'œsophage. Chez les adultes il mesure environ 4 millimètres de long, 1 mm. 5 de large au niveau de ses parties les plus larges, c'est-à-dire vers la moitié de ses lobes latéraux. Cet organe est maintenu en place par une mince aponévrose qui, partie en bas des muscles qui couvrent le sternum et les clavicules, revêt la face antérieure de la trachée et les bords latéraux de l'œsophage dans toute leur étendue. Cette aponévrose lui forme en se dédoublant au niveau de son bord postérieur une véritable gaine qui adhère à l'organe par de fines travées conjonctives. En outre, les deux extrémités latérales du corps thyroïde sont fixées aux muscles profonds, et latéraux du cou par de minces tractus fibreux. Le corps thyroïde du Gecko prend de nombreuses variations de forme; habituellement il se compose de deux lobes latéraux réunis par une portion médiane, inconstante, parfois représentée seulement par quelques tractus fibreux sans trace de vésicules.

Le corps thyroïde est irrigué de chaque côté par une branche de la carotide externe qui aborde l'organe suivant son bord antérieur sur les côtés de la trachée. Il est composé d'un amas de vésicules épithéliales renfermant une matière colloïde dans l'intervalle desquelles se trouvent des lacunes sanguines revêtues d'un endothélium. Une mince capsule conjonctive les entoure à la périphérie. Les cellules des vésicules sont cylindriques, à noyau volumineux reposant sur la membrane basale; le cytoplasma est légèrement granuleux, plus dense et se colorant plus fortement à la base de la cellule et sur les côtés du noyau, se disposant à la partie supérieure de la cellule en fines travées qui prennent plus faiblement la couleur et présentent des vacuoles dans leur intervalle.

Entre les vésicules il n'y a pas trace de tissu conjonctif, elles

(1) VIGUIER. — *Bibliog. Anat.*, tome XIX, 1^{er} fasc. ; 1909, p. 92.

s'appliquent les unes contre les autres par la membrane basale de leur épithélium. L'organe est encapsulé par un revêtement fibreux qui n'envoie pas de prolongement entre les vésicules.

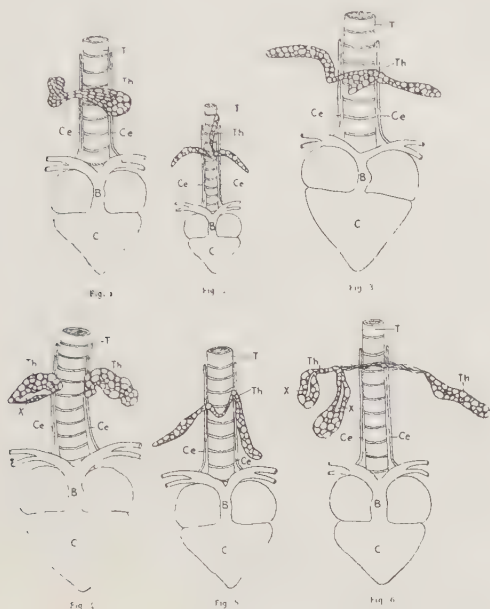


Fig. 23. — Corps thyroïde du Gecko,
forme et rapports (d'ap. VIGUIER.)

Th, corps thyroïde; T, trachée; C, cœur; B, bulbe
artériel; Ce, carotide externe; X, tissu compact
du corps thyroïde.

A la périphérie de l'organe, VIGUIER décrit l'existence d'un tissu particulier formé par des cellules à noyau polymorphe, à cytoplasma clair, non granuleux, présentant des figures de division indirecte, accolées les unes aux autres, formant des couches plus ou moins épaisses mais restant toujours périphériques; il ne se prononce pas sur la valeur et la signification de ce tissu. VIGUIER n'a pas étudié les parathyroïdes du Gecko, mais cette étude a été faite par WEBER (1). Chez les lézards les parathyroïdes sont nettement distinctes des thyroïdes. VAN BEMMELEN décrit chez *L. muralis* une parathyroïde dérivée de la 3^e fente branchiale; MAURER fait dériver les parathyroïdes des 3^e et 4^e fentes branchiales.

(1) WEBER A. — *C. R. Soc. Biol.*, 3 juillet 1909, p. 17.

Chez le Gecko les parathyroïdes se présentent comme de petits organes arrondis de 2 à 3 dixièmes de millimètre environ de diamètre, de coloration blanc grisâtre, fixés à la paroi de la carotide interne en avant de l'extrémité inférieure du thymus.

Ces petits organes sont constitués par des cordons cellulaires, irrégulièrement disposés, dans l'intervalle desquels sont des capillaires sanguins.

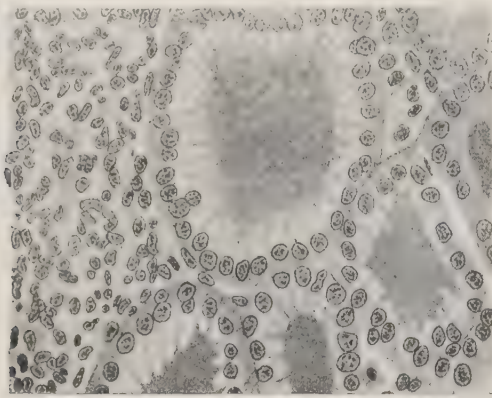


Fig. 24. — Coupe de corps thyroïde de Gecko, passant à la périphérie (d'ap. VIGUIER,)

Les noyaux des cellules épithéliales qui forment ces cordons sont tous à la périphérie. Dans la région centrale se trouve uniquement du cytoplasma. Fréquemment la partie centrale claire présente de petites cavités ; les cordons pleins sont alors transformés en petits tubes dont la paroi est le plus souvent réduite à une seule rangée de cellules cylindriques. Ces éléments ne donnent pas la réaction de la substance chromaffine. WEBER a vu se former dans ces cellules parathyroïdes du Gecko une substance colloïde analogue en certains points à celle de la thyroïde, mais s'en différenciant par d'autres ; c'est ainsi que l'acide picrique ne se fixe pas sur cette sécrétion parathyroïdienne comme elle le fait sur le colloïde thyroïdien. Chaque cellule parathyroïdienne ayant élaboré son produit de sécrétion, le déverserait par rupture dans un des petits espaces libres qui occupent le centre des cordons cellulaires. Plusieurs cellules peuvent déverser leur élaboration dans un même interstice donnant naissance à une vésicule dont l'aspect rappelle jusqu'à un certain point celui des formations même de la glande thyroïde. Ces vési-

cules à colloïde ne se retrouvent pas chez tous les reptiles du groupe du Gecko. C'est ainsi que VIGUIER (1), qui a étudié les parathyroïdes de l'*Uromastix acanthirinus* BELL, grand saurien de la région saharienne, décrit les parathyroïdes de ce reptile comme composées de cordons épithéliaux pleins, séparés par de fines travées conjonctives dans l'épaisseur desquelles chevauchent des capillaires sanguins. Les cellules épithéliales sont les unes sombres avec un protoplasma finement granuleux se teintant en gris par l'hématoxyline au fer, les autres sont claires, sans granulation. Les unes et les autres possèdent des noyaux clairs, avec 1 ou 2 nucléoles nucléiniens ou des noyaux sombres riches en chromatine. Dans quelques cellules il y a des diplosomes ; en aucun point de la glande ne se trouve de matière colloïde.

OPHIDIENS

Chez *Natrix fasciata sipedon*, M^{lle} THOMPSON décrit la thyroïde comme un organe, médian, impair. D'après WIEDERSHEIM la glande thyroïde des Serpents serait bilobée, il peut donc y avoir des exceptions à cette règle, si elle est exacte. A l'examen microscopique, THOMPSON trouva une parathyroïde encapsulée dans la tête du thymus ; ses cellules sont distribuées en cordons ; eux-mêmes dessinent des rayons de roues, comme cela se voit chez la Grenouille, à l'organe duquel elle ressemble d'une façon plus nette qu'à l'organe correspondant des Chéloniens, dont elle diffère essentiellement en ce qu'elle ne montre pas de lumen. On peut trouver dans la parathyroïde des corps concentriques et d'autre part dans le thymus des cellules parathyroïdiennes. Sur les détails histologiques concernant cette glandule. M^{lle} THOMPSON se propose de revenir.

CRISTIANI (2) a décrit le corps thyroïde de la couleuvre (?) (*Tropidonotus natrix* probablement ?) ; comparant cet organe à celui du lézard (lequel ?) ; voici ce que dit CRISTIANI : « Chez la couleuvre le corps thyroïde a une forme et une position différentes de celles qu'il présente chez le lézard. Tandis que chez celui-ci le corps thyroïde principal, bilobé, a la forme d'une mince cravate ou encore mieux d'une moustache d'officier (*sic*), dont la partie centrale reposerait sur la trachée, immédiatement au-dessus du cœur, et dont les

(1) VIGUIER. — *C. R. Soc. Biol.*, 11 février 1911, p. 186.

(2) CRISTIANI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1895, p. 22.

pointes s'effileraient de chaque côté pour se perdre dans les parties latérales du cou. Il en est autrement chez la couleuvre. Ici le corps thyroïde a une forme ovale plus ou moins allongée et se trouve englobé dans les nombreux lobes de l'organe du cou dit « corps adipeux ». Le corps thyroïde a des adhérences très fortes avec les gros vaisseaux du cou qu'il est difficile de ne pas blesser pendant l'opération. Le corps thyroïde est ici impair et placé latéralement ». Pour faire la découverte de cet organe on fait une incision médiane de la peau au niveau de l'union des 5/6 inférieurs de l'animal avec le 1/6 supérieur ; on tombe juste sur le corps adipeux, au-dessus du cœur. Le corps thyroïde est facile à reconnaître par sa couleur rouge foncé sur la blanc de la graisse.

AMPHIBIENS

URODÈLES

Chez les *Urodèles*, la thyroïde est située superficiellement, relativement à la situation de cette glande chez les *Anoures*. Chez les Urodèles comme chez les Anoures c'est un organe pair. M^{lle} THOMPSON qui a étudié la thyroïde de *Spelerpes ruber* a décrit cette glande comme très vascularisée, formée selon le type habituel par des follicules, au nombre de douze habituellement, réunis en amas bien homogène, chaque vésicule étant séparée des autres par du tissu conjonctif peu abondant.

Chez les Amphibiens Urodèles nous trouvons des *parathyroïdes* développées à droite et à gauche de la ligne médiane ; chez le *Triton* on peut trouver 2 ou 3 de ces organes de chaque côté ; chez *Spelerpes ruber*, THOMPSON n'en décrit qu'un seulement. Ce sont des corps très petits qui ne sont visibles que sur des coupes sériees ; ils sont encapsulés. On trouve également chez *Spelerpes ruber* un corps post-branchial. Chez les Urodèles les parathyroïdes apparaissent pendant la métamorphose ; c'est ainsi que chez le *Triton*, MAURER décrit deux groupes de corpuscules épithéliaux, qui apparaissent également au moment de la métamorphose et proviennent des 3^e et 4^e

fentes branchiales ; chez *Salamandra perspicillata*, LIVINI (1) a décrit un corpuscule bilatéral, apparaissant à la période adulte et se développant aux dépens des II^e et IV^e fentes branchiales. Dans la période larvaire LIVINI décrit la thyroïde comme naissant d'un bourgeon solide de la partie caudale d'un éperon entodermique, lequel entre en rapport intime avec l'entoderme, éperon que l'on peut, avec quelque fondement, regarder comme un rudiment de la *gouttière hypobranchiale des Tuniciers*.

ANOURES

Chez les *Anoures* la glande thyroïde a été surtout étudiée chez la Grenouille ; chez cet animal l'appareil thyroïdien est représenté de chaque côté par un petit corps ovale, situé sur la face ventrale du processus postéro-médial du cartilage thyroïde ; la thyroïde est donc placée profondément et par cela même difficile à trouver. Originellement la glande est représentée par une évagination impaire, médiane, de l'épithélium du pharynx au niveau de la seconde fente branchiale. Chez l'adulte chaque thyroïde mesure 1,5 mm. × 0,5 mm. dans ses dimensions les plus grandes.

Les parathyroïdes sont également représentées, à droite et à gauche, par un corpuscule souvent bilobé, placé au voisinage immédiat de la veine cave supérieure et des branches carotidiennes, dans le sinus sternalis. Les parathyroïdes ont été trouvées chez les Crapauds, les Rainettes. D'après MAURER qui a identifié ces formations avec celle des Mammifères, elles dérivent des II^e et IV^e fentes branchiales. Chez la grenouille *Rana esculenta*, ce sont deux petits corpuscules d'un millimètre de diamètre environ, de couleur jaunâtre ou gris-rouge, irrigués par des artères qui sont des branches de la carotide externe et des veines qui sont des rameaux de la jugulaire externe. Comme chez tous les animaux la *thyroïde* de la Grenouille consiste en un certain nombre de vésicules closes, dont les parois sont formées d'une simple assise de cellules épithéliales ; les vésicules sont peu volumineuses, les cellules épithéliales sont cubiques. Le tissu intervésiculaire est un tissu conjonctif fibreux dans lequel sont des noyaux de tissu conjonctif et des vaisseaux sanguins. M^{lle} THOMPSON compare cette disposition à celle qu'elle a décrite chez

(1) LIVINI. — *Archivio di Anatomia e di embriologia*, vol. I, f. 1, 1902.

Amiurus nigricans (Poisson téléostéen) et chez quelques Elasmobranches (ex : Raja).

Avec les parathyroïdes il faut signaler chez les Anoures la présence de différentes formations : corps ventral branchial, corps postbranchial, glande carotidienne dont l'étude a été soigneusement faite par différents auteurs (1).

POISSONS

Un appareil thyroïdien a été noté depuis les représentants les plus inférieurs des vertébrés, c'est-à-dire depuis l'*Ammocætes branchialis*. Chez les *Lamproies* l'appareil thyroïdien, ou plus exactement la glande thyroïde, est d'abord pendant l'état larvaire un organe analogue à l'endostyle des Tuniciers et de l'Amphioxus.

En 1873, WILLIAM MULLER fit le premier l'homologation de l'endostyle des Tuniciers, de l'Amphioxus et des larves de Petromyzon avec les glandes thyroïdes des vertébrés supérieurs.

Cette suggestion a été renforcée par beaucoup d'anatomistes. RATHKE a décrit le premier l'endostyle des larves de Petromyzon comme une glande qui disparaît à la métamorphose.

La théorie de W. MULLER assimilant à l'endostyle des Tuniciers et à la gouttière hypobranchiale de l'Amphioxus la glande mucipare, en forme de sac allongé, qui occupe la partie ventrale du pharynx chez l'Ammocæte et s'ouvre par un orifice excréteur situé entre les troisièmes fentes brachiales est du plus haut intérêt.

En effet, comme cette ouverture est oblitérée après la métamorphose et que chez le Petromyzon la glande elle-même se divise en un certain nombre de follicules remplis de substance colloïde, les cyclostomes représentent un type de passage bien caractérisé entre les chordés inférieurs et les vrais vertébrés, au point de vue de la formation de la thyroïde.

DOHRN a opposé à cette manière de voir une autre opinion. Pour DOHRN les vertébrés dérivent d'une souche primitive, d'un vertébré type dont l'Amphioxus et les Tuniciers représentent des formes

(1) GAUPP. — *Anal. des Frosches*, Braunschweig, 1901, 3^{re} Abth. 1. p. 205.

dégénérées et toutes les autres des formes perfectionnées. Or, il trouva précisément dans l'évolution de la thyroïde un argument en faveur de cette conception phylogénique.

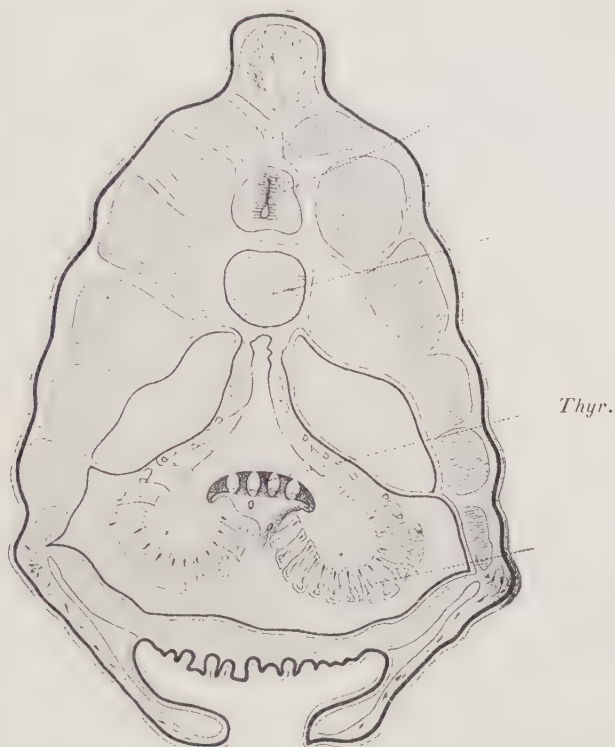


Fig. 25. — Coupe transversale d'*Amphioxus*
passant par l'endostyle ou thyroïde (Th)
(d'ap. DHORN.)

Il suppose en effet que l'arc hyoïde est formé par la réunion de deux arcs qui, chez les vertébrés primitifs, resteraient séparés sur la ligne médiane par une fente branchiale. D'une part, cette fente aurait donné naissance à la thyroïde médiane chez les vertébrés plus élevés en organisation, et, d'autre part, par régression ou adaptation secondaire, elle aurait formé la gouttière hypobranchiale de l'*Amphioxus* et l'endostyle des Tuniciers.

Cette manière de voir n'est aujourd'hui admise par personne.

Ainsi, nous en tenant à la théorie de W. MÜLLER, nous disons qu'chez les *Petromyzon* on trouve le passage de l'endostyle,

glande à sécrétion externe s'ouvrant dans le pharynx à la glande thyroïde proprement dite sans canal excréteur. Dans les Tuniciers et l'Amphioxus, l'endostyle est une sorte de saccule glandulaire,

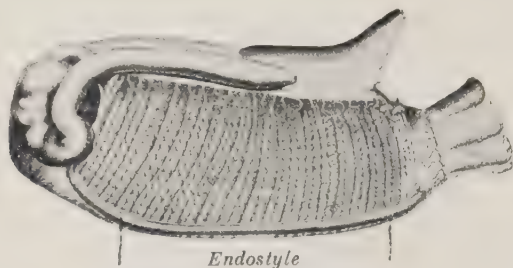


Fig. 26. — Coupe médiane de Tunicier;
Cliona Intestinalis (d'ap. DORHN.)

revêtu d'une assise de cellules épithéliales ciliées et sécrétrices de mucus. MARINE (1) a récemment étudié avec grand soin la méta-

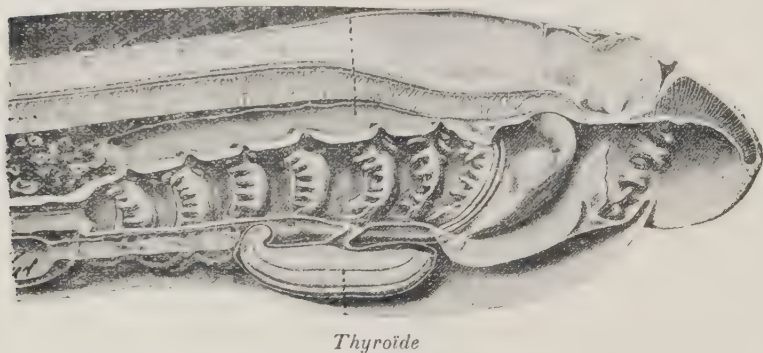


Fig. 27. — Coupe sagittale médiane de la partie antérieure
d'une larve d'Ammocoete de 10 jours (d'ap. DORHN.)

morphose de l'endostyle de l'*Ammocætes branchialis*. (larve du *Petromyzon marinus* (Jordan) ou *Petromyzon dorsalis* (WILDER). La période larvaire chez ces animaux est de longue durée, 3 à 4 ans, d'après GAGE (2), l'endostyle persiste pendant ce temps. Au moment de la métamorphose qui dure un mois environ chez

(1) MARINE. — *The Journal of exp. Médecine.*, vol. XVII, avril 1913, n° 1, p. 379.

(2) GAGE. — *Wilder quarter Century Book*, Ithaca, 1893, p. 421.

A. branchialis, l'endostyle subit une involution, cette involution transforme l'endostyle en glande thyroïde qui persiste ensuite dans la vie entière de la Lamproie adulte, comme glande thyroïde, sans



Fig. 28

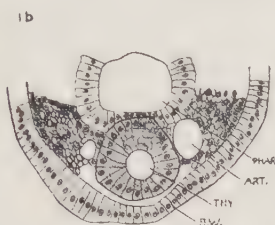


Fig. 29.

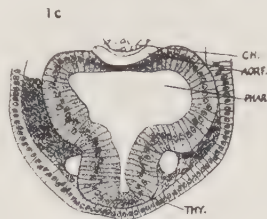


Fig. 30.

Fig. 28 (1a) Larve de *Petromyzon planeri*, 11 jours après la fécondation.

La figure montre l'apparence générale de la larve à l'époque où apparaît la première trace de thyroïde.
(Grossissement 65 diamètres.)

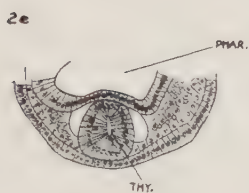


Fig. 31

Fig. 29 (1b). — Section transversale de *P. planeri* de 12 jours, passant à l'extrémité antérieure de la thyroïde (THY), juste au niveau ant. de l'ouverture dans le pharynx (PHAR).

Cette coupe montre la glande comme une cavité circulaire limitée par des cellules cylindriques et située sous la cavité digestive.

Art, artère pseudo-branchiale; Bw, paroi du corps.

Fig. 30 (1c). — Section transversale postérieure à fig. 29, à l'endroit où la glande s'ouvre dans le pharynx, partie antérieure.

Fig. 31 (2c). — Section transversale postérieure à l'endroit où la glande s'ouvre dans le pharynx (d'ap. REESE).

canal excréteur. Toutefois chez *Petromyzon marinus* quelques observateurs ont vu les follicules thyroïdiens disparaître dans la vieillesse. La glande de l'animal adulte consiste en vésicules closes tapissées d'un épithélium à cellules cubiques et renfermant à leur intérieur une sécrétion colloïde.

La thyroïde a été trouvée par SIMON (1) dans toutes les classes de Poissons; ce sont les travaux de ROBIN (2), LEGENDRE, GUIART et THOMPSON (3) qui ont contribué à étendre nos connaissances sur cet organe.

(1) SIMON. — *Philosophical Transac.*, 1844.

(2) ROBIN. — *Journal de l'Institut.*, 1847, XV, p. 47. avec tableaux d'anatomie, 1851, et *Traité de Microscopie*, 1871

(3) Miss THOMPSON. — *Philosoph. Transac.*, London 1910, p. 91 (tirage à part).

ELASMOBRANCHES

Chez les *Elasmobranches* la thyroïde est un organe peu volumineux situé à l'extrémité antérieure de l'aorte ventrale en face de la bifurcation de l'artère branchiale. C'est une glande de couleur blanc jaunâtre, dont l'extrémité antérieure est allongée et peut se prolonger dans quelques espèces. Dans d'autres espèces la thyroïde est plus près de l'extrémité de la langue sous les muscles coracohyoïdes, immédiatement sous le coraco-mandibulaire, c'est alors un organe sphéroïdal à surface plane ou de forme irrégulière. On trouve assez fréquemment des thyroïdes accessoires (GUIART, *Thèse Méd.*, 1896) L'anatomie de la glande thyroïde a été étudiée par GUIART chez *Scyllium catulus*, *Acanthias vulgaris*, *Mustelus laevis*, *Gallus canis*, *Carcharias glaucus*, *Rhina squatina*, etc. Il a donné en particulier la description anatomique très complète de la glande de *Scyllium catulus* avec une très soignée description histologique, accompagnée de parfaites illustrations. Récemment M^{lle} THOMPSON a examiné la structure histologique de la thyroïde dans les espèces suivantes : *Scyllium canicula*, *Mustelus vulgaris*, *Acanthias vulgaris*, *Rhina squatina*, *Raja blanda*, *Raja clavata*, *Raja miraletus*.

On trouve chez ces animaux une remarquable uniformité avec l'aspect de la glande tel qu'on le connaît chez les vertébrés supérieurs. Ce sont encore ici des follicules tapissés d'un haut épithélium cubique, remplis de colloïde. On note également du tissu conjonctif intervésiculaire et du tissu intervésiculaire proprement dit. La proportion de ces différents éléments ainsi que la largeur des follicules sont variables, mais on les retrouve chez tous les *Elasmobranches*. Chez *Raja blanda* les vésicules sont petites, réunies en lobules séparés par un épais septum de tissu fibreux ; chez *Scyllium canicula* les vésicules sont larges et on note une petite quantité seulement de tissu intervésiculaire. En ce qui concerne l'épithélium sécréteur, chez *Raja blanda* l'épithélium est à cellules cylindriques, hautes ; chez *Scyllium* l'épithélium est à cellules basses, cubiques.

Chez *Scyllium canicula* M^{lle} THOMPSON décrit dans l'intérieur de la thyroïde la présence de plusieurs petits corps composés de cellules réunies en masse compacte. Ces cellules sont de deux types : type lymphoïde et type épithélial ; elles n'occupent pas toujours la même place dans le corps thyroïde, elles sont le plus souvent situées près du bord de la glande ; ces corps qui sont multiples mais dont deux surtout sont plus volumineux restent énigmatiques. Expriment-ils une invasion adénoïde ? sont-ce des parathyroïdes, des restes thy-

miques ? Leur structure mixte, épithéliale et lymphoïde les désigne plutôt comme nodules thymiques, cette opinion paraît la plus probable. Contre la supposition que ce pourraient être des parathyroïdes, M^{lle} THOMPSON fait remarquer que les embryologistes n'ont pas observé la formation de parathyroïdes au cours du développement ; de plus, en se plaçant à un point de vue général, en réunissant les faits concernant les parathyroïdes dans la série des vertébrés, ces organes, s'ils existaient chez les Poissons, devraient être indépendants de la glande thyroïde.

Nous n'insisterons pas sur la différence histologique entre les thyroïdes des *Scyllium* et celle de *Rhina* par exemple, étudiées par Miss THOMPSON, ces différences sont peu importantes. Disons cependant que chez *Rhina squatina* le tissu intervésiculaire est très développé, celui-ci assez riche en tissu épithélial, ce qui constitue pour M^{lle} THOMPSON une apparence de tissu parathyroïdien.

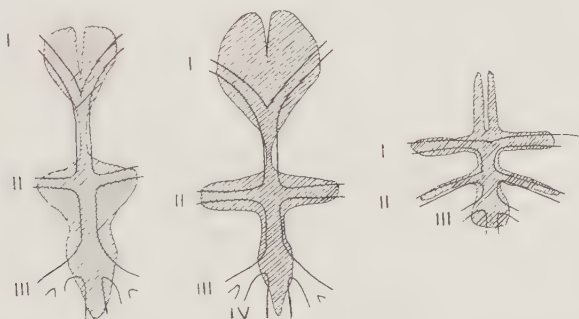


Fig. 32. — Trois diagrammes montrant l'aire d'expansion de la glande thyroïde dans diverses espèces de Poissons (d'ap. GUDERNACHT.)

I, de gauche à droite : *Oricorynchus*, *Salvelinus* et *Opsanus*
I, bifurcation aortique; II, III et IV, les seconde, troisième et quatrième artères branchiales

Chez *Raja miraletus* les cellules limitant les follicules sont remarquables par leurs formes cylindriques, en colonnettes ; on y peut distinguer parfois deux zones distinctes, une zone interne granuleuse et une zone externe, claire ; la lumière des follicules est irrégulière, ce qui est dû aux variations dans la hauteur des cellules limitantes ; leur partie granuleuse se projette sous la forme d'une capsule dans la vésicule et sur une coupe tangentielle la coupe des extrémités cellulaires est sphérique ; dans quelques follicules la zone granuleuse

n'est pas distinctement représentée ; les granulations sont probablement, quand elles existent, les précurseurs du colloïde.

TÉLÉOSTÉENS

Chez les *Téléostéens*, la première description d'une glande thyroïde a été faite par STANNIUS en 1854 (1). LEGENDRE (2) les a décrites chez le Congre, la Carpe, la Tanche comme lobules contigus au tronc de l'artère branchiale. MAURER décrit la thyroïde des *Téléostéens* comme constituée par une masse de follicules plus ou moins séparés qui entourent le tronc de l'artère branchiale ; MAKENZIE d'abord puis M^{lle} THOMPSON ont décrit la thyroïde de l'*Amiurus nigricaus*.

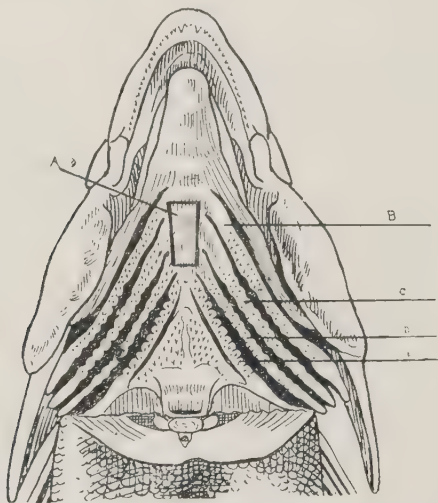


Fig. 33. — Aire thyroïdienne (A) d'un Téléostéen ; B, 1^{er} segment branchial ; C, D, E, 2^e, 3^e et 4^e segments branchiaux (d'ap. MARINE et LENHART.)

La thyroïde des *Téléostéens* présente un intérêt parce qu'il n'est pas rare de rencontrer chez ces animaux, comme l'ont vu MARINE

(2) LEGENDRE. — *Thèse de Paris*, 1852.

(3) MARINE et LENHART. — *The Journal of exp. Med.*, 1910, p. 311.

et LENHART (3), GUDERNATSCH, une hyperplasie active de cette

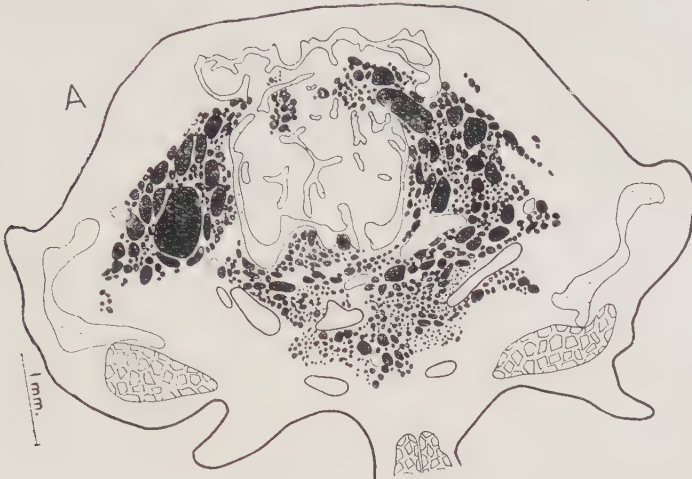


Figure 34

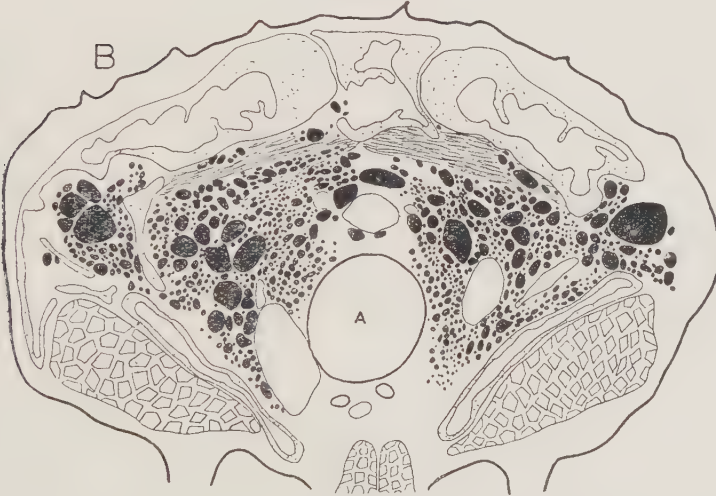


Figure 35

Fig. 34 et 35. — Coupes par la glande thyroïde de *Sarda*
A, dans la région de la plus grande extension antérieure de la bifurcation
aortique; B, près des secondes artères branchiales.

Les follicules thyroïdiens sont en noir, les muscles transverses en traits
pleins interrompus; les muscles longitudinaux, en polygones. Les artères
en traits pleins, forts; les veines en traits pleins, faibles; les lymphatiques
en lignes brisées.

Fig. 35 : A, artère ventrale (d'ap. GUDERNATSCH).

(1) STANNIUS. — *Lehrb. die vergleich. Anat., Handb. d. Anat. d. Wirbelthiere*,
vol. I, *die Fische*, 1854.

glande, un véritable goitre, lequel, comme on l'a prétendu aurait tendance à devenir carcinomateux; cette opinion n'est pas acceptée par MARINE et LENHART qui rapprochent cette hyperplasie thyroïdienne des Téléostéens du goitre endémique. Cette maladie des poissons est caractérisée par une anormale et excessive croissance du tissu thyroïdien, conduisant à la formation de tumeurs visibles qui apparaissent ventralement dans la région inférieure et le bas de la langue, ou dorsalement dans le plancher de la bouche et du pharynx entre les 1^{er} et 3^e arcs branchiaux. Cette maladie est seulement connue chez les poissons carnivores vivant en stabulation, dans les établissements de pisciculture qui font l'élevage de la Truite et du Saumon. D'après PICK (1), cette maladie était prétendue carcinomateuse tout d'abord par MARIANNE PLEHN (*Allg. Fisch. Zeitung.*, 1902, p. 117), nous savons que telle n'est pas l'opinion de LENHART et MARINE; avant ces derniers, son origine thyroïdienne était discutée, maintenant elle ne l'est plus, c'est bien une hyperplasie thyroïdienne, mais non maligne; elle est facilement évitable par une bonne hygiène des bassins de pisciculture et guérissable par l'addition d'iode à l'eau des bassins infectés.

Chez les Poissons osseux, la thyroïde est comme chez les Mammifères formée de follicules séparés en petites collections par du tissu aréolaire, au voisinage de l'aorte ventrale, entre les 1^{er} et 3^e segments branchiaux; quelques follicules peuvent s'étendre sur le second et le 3^e arcs branchiaux. La *glande n'est pas encapsulée* comme chez les Reptiles, Amphibiens et animaux vertébrés plus élevés. Cette disposition anatomique est de la plus grande importance dans l'interprétation des conditions pathologiques dans lesquelles peuvent vivre les Poissons; des follicules isolés peuvent être trouvés à des distances relativement éloignées de l'aire thyroïdienne et faire croire à des métastases.

MARINE et LENHART décrivent chez *Salvelinus fontinalis* la glande thyroïde. Histologiquement la glande est très vascularisée; chaque alvéole est entourée comme la glande des Mammifères par un riche réseau capillaire; d'une façon générale les alvéoles ont 0,1 à 0,5 millimètre de diamètre; l'épithélium qui les tapisse est cubique, les cellules en sont régulièrement disposées en une seule assise, elles ont un noyau fortement chromophile. Les alvéoles sont complètement remplies de colloïde éosinophile. En résumé la thyroïde de poissons osseux est identique à celle des Mammifères, exception faite de la capsule qui n'existe pas.

(1) PICK. — *Berl. Klin. Woch.*, 1905, vol. XLIII, p. 1435.

GUDERNATSCH (1) a fait remarquer que, chez les poissons osseux, le diamètre des follicules est très variable ; de même l'épithélium folliculaire est assez différent suivant l'individu et, chez un même individu, l'épithélium thyroïdien n'est pas égal en hauteur, ce qui, d'après GUDERNATSCH, serait causé par la pression du colloïde. Ce colloïde est quelquefois présent dans tous les follicules, dans d'autres glandes il peut être présent dans quelques-uns seulement, dans d'autres faire entièrement défaut.

(1) GUDERNATSCH. — a) *Journal Am. Med. Assoc.*, LIX, 1910, p. 227. — b) *Journal of morphology*, XXI, 1911, p. 709 (nous n'avons pas pu nous procurer cette publication, la plus importante de GUDERNATSCH). — c) *Bullet. John's Hopkins Hospital*, mai 1911, p. 152.

CHAPITRE III

Etude Biochimique des Sécrétions Parathyroïdienne et Thyroïdienne

I° LA SÉCRÉTION PARATHYROÏDIENNE

La sécrétion parathyroïdienne n'est guère connue que par les recherches histo-chimiques. En dehors de la formation de granules ou de mitochondries se colorant d'une façon plus ou moins intense par les méthodes d'ALTMANN ou de BENDA, on ne connaît rien de précis sur la constitution chimique du produit élaboré par les glandes parathyroïdes. Nous signalons en passant, sans nous y arrêter, leur intérêt nous paraissant plutôt restreint, les études cytologiques de d'ENGEL sur les parathyroïdes de l'homme, de BOBEAU sur celles du cheval. Dans les parathyroïdes d'origine humaine, ENGEL (1) a trouvé, dans toutes les périodes de la vie, de la naissance à la vieillesse, les signes d'une activité fonctionnelle qui se manifeste dans les éléments épithéliaux de l'organe par la production de granules basophiles et acidophiles. L'aspect différent des éléments épithéliaux étant en rapport avec le nombre et la disposition des grains de sécrétion dans le corps cellulaire. BOBEAU a décelé dans les *cellules normales* du cheval des grains fuchsinophiles petits, très colorables par la fuchsine acide, souvent les grains sont très proches

(1) ENGEL. — *Intern. Monatsch. f. Anat. und Physiol.*, vol. XXVI.

du noyau ; ces trois ou quatre grains primitifs augmentent de volume, deviennent plus colorables, ont tendance à se rassembler en une masse commune ; le protoplasma est envahi par ces granulations, qui deviennent confluentes, la cellule étant colorée en rouge presque uniformément, mais ce rouge n'est pas uniforme.

En même temps qu'il y a sécrétion de cette matière fuchsino-phile, il y a également sécrétion de *graisses* et de *substances lipoides*, de *glycogène* et parfois de *colloïde*.

Les *graisses* se rencontrent dans les divers types cellulaires, sauf dans les cellules claires et les spongiocytes (chez le cheval) ; parmi les *lipoides* on a signalé la présence de lécithine ; on y a vu des substances pigmentées.

La sécrétion totale est formée de ces différentes substances : graisses neutres, lipoides, pigment, jointes au colloïde, mais non combiné à lui. Sur la nature du colloïde parathyroïdien, on ne sait rien, sinon qu'il contient vraisemblablement l'iode que différents auteurs ont trouvé dans la glande totale, en particulier dans les glandules externes. CHENU et MOREL (1) ont trouvé 0 mill. 0563 d'iode dans les parathyroïdes de chien, ce qui est comme on le voit une quantité très réduite ; il en découle nécessairement que ce n'est pas à une substance iodée que les parathyroïdes doivent leur action, comme c'est au contraire le cas, selon toute vraisemblance, pour la thyroïde ; les parathyroïdes contiennent environ quatre fois moins d'iode que la thyroïde. Ces recherches, confirmées par DOYON et CHENU (2) qui, dans les parathyroïdes de la tortue d'Afrique trouvèrent peu ou pas d'iode, et par OTT (3) qui ne trouve pas d'iode dans le colloïde parathyroïdien, sont en désaccord avec les résultats de GLEY qui croyait que les parathyroïdes contenaient autant et même plus d'iode que les thyroïdes, et avec ceux de LAFAYETTE-MENDEL (4).

On a quelquefois identifié le colloïde parathyroïdien avec le colloïde thyroïdien ; cette homologation se base sur des réactions colorantes, en particulier sur l'éosinophilie des formations colloïdes de ces deux organes ; nous pensons que cet argument ne saurait être suffisant pour entraîner l'adhésion à cette opinion.

(1) CHENU et MOREL. — *C. R. Soc. Biol.*, 23 avril 1904, p. 680.

(2) DOYON et CHENU. — *C. R. Soc. Biol.*, 1904.

(3) OTT. — *Internal secretion* ; Easton 1910 ; Vogel, éditeur.

(4) LAFAYETTE-MENDEL. — *Amer. Journ. of Physiol.*, t. III, 1900, p. 263.

2° LA SÉCRÉTION THYROÏDIENNE

En dehors des graisses, des lipoides et des formations pigmentaires rencontrées dans la thyroïde, substances dont nous ne connaissons ni la nature ni l'action, la sécrétion thyroïdienne, ou mieux, la glande thyroïde est caractérisée par l'iode qu'elle renferme. Depuis les recherches de LABAT (1) nous pouvons ajouter comme substance caractéristique de la thyroïde un autre métalloïde : le *brôme*, qui s'y trouve en notables proportions et enfin, comme nous le savons depuis les recherches d'ARMAND GAUTIER, l'*arsenic*.

Nature du colloïde thyroïdien. — L'étude chimique de la thyroïde a été commencée il y a longtemps (BUBNOW, GOURLAY, NOTKIN, DRECHSEL, STADELER, FRERICHS) (2). Cette glande est riche en matériaux organiques :

OIDTMANN a trouvé :

Eau	82.24
Matières organiques.	17.66
Matières inorganiques.	0.1

SUIFFET, analysant des thyroïdes de moutons français, africains et des prés-salés trouve une proportion d'humidité variant entre 69 et 71 % ; les matières albuminoïdes étant comprises entre 21 gr. 87 % (m. africains) et 23 gr. 62 (moutons français) la thyroïde des prés-salés contenant 22 gr. 75 de matières protéiques.

Les proportions de phosphore sont de 0,40 à 0,46 % et celle d'iode varient comme suit :

Moutons français	0.0735
— africains	0.46
Prés-salés	0.43

Nous reviendrons sur l'analyse des cendres de la glande thyroïde.

Roos et BAUMANN (3) découvrent l'iode (1896) dans la thyroïde, cet iode leur paraît être en partie libre, en partie combiné ; ils isolent un corps insoluble dans l'HCl à 10 %, très stable, résistant aux ferments digestifs qui leur paraît être le principe actif de la glande dans les bons effets obtenus chez les goitreux par l'ingestion

(1) LABAT J.-A. — *Thèse de Médecine* ; Bordeaux, 1912, imp. de l'Université.

(2) G. SCHAEFFER. — *Biologie Médicale.*, 1906, n° 1, p. 1.

(3) Roos et BAUMANN. — *Zeitsch. f. Physiol. Ch.*, vol. XXI et XXII, 1896, et *Munch. Med. Woch.*, 7 avril 1896. p. 309 ; *Soc. Med. Fribourg.*, 28 février 1896.

de glande fraîche; à ce principe ils donnent le nom d'*iodothyrine* ou *thyroïdine*.

Pour préparer l'iodothyrine ROOS et BAUMANN opéraient comme suit : traiter la glande par l'eau bouillante contenant 10% de SO_4H^2 , épuiser par l'alcool à 90°, bouillant. Reprendre l'alcool, l'évaporer, laver le résidu à l'éther pour en extraire les graisses, dissoudre le résidu insoluble dans l'éther par la soude à 1% et précipiter la solution par SO_4H^2 . L'iodothyrine se précipite en flocons bruns solubles dans l'alcool et les alcalis.

Cette substance n'est pas définie, sa teneur en iode est variable de 10 à 14% ; elle renferme 0,56% de phosphore, elle donne la réaction xanthoprotéique, elle ne donne pas la réaction du biuret ni celle de MILLON. Elle est soluble dans l'alcool bouillant, l' NH^3 , les acides minéraux concentrés, l' CH^3 . COOH dilué, les carbonates; elle précipite par le réactif picro-acétique d'Esbach, par le ferrocyanure de potassium. L'iode renfermé dans la thyroïde fait bien partie du produit de sécrétion comme HUTCHINSON (1) le démontre peu après, *c'est le colloïde des follicules qui est actif, c'est lui qui contient l'iode*; le nucléo-protéide de l'épithélium qui délimite les vésicules est inactif. Par digestion gastrique HUTCHINSON sépare du colloïde deux substances :

a) Une matière protéique faiblement iodée, peu active sur l'organisme.

b) Une matière non protéique, riche en iode et en phosphore, très active.

Voici comment opérait HUTCHINSON : épuisement de la thyroïde par une solution de sulfate de magnésie à 5% ou par de la soude à 1%. En additionnant avec ménagement cette solution d'acide acétique on précipite une substance contenant de l'iode, de l'azote et du phosphore. Cette substance HUTCHINSON l'identifie d'une part avec les produits obtenus avant lui par RUBNOW (2) et par GOURLAY (3), puisqu'en solution magnésienne à 50 % elle coagule à 57° et d'autre part avec le colloïde des histologistes car : 1° elle donne les réactions des protéines et LANGENDORFF (4) a montré par des réactions histo-chimiques qu'il en était de même pour le colloïde ; 2° comme le colloïde, elle est insoluble dans l'eau, facilement soluble dans les solutions alcalines diluées, précipitée de ces

(1) HUTCHINSON. — *The Journal of. Physiology.*, 1896, t. XX, p. 474.

(2) RUBNOW. — *Zeitsch f. Physiol. Ch.*, 1884, t. VIII, p. 1.

(3) GOURLAY. — *Journ. of Physiol.*, 1894, t. XVI, p. 23.

(4) LANGENDORFF. — *Arch. f. Anat. und Physiol.*, (Phys. Abth.) 1889, vol. supplément, p. 219.

solutions par l'acide acétique, redissoute dans un excès d'acide, soluble dans les solutions salines diluées ; 3^o elle donne comme GOURLAY l'a montré pour le colloïde une réaction positive avec le réactif de LILIENFELD et MONTI pour la recherche histo-chimique du phosphore ; 4^o elle est attaquée facilement par le ferment peptique qui la scinde en :

a) Albumoses et peptones faiblement iodées et non phosphorées ;

b) Corps riche en iode et en phosphore, non protéique. Comme nous l'avons déjà dit ci-dessus, ces deux portions seraient également actives, mais la seconde (b) incomparablement plus que la première. Le nucléo-protéide également isolé par HUTCHINSON étant tout à fait dépourvu d'activité.

Les recherches d'HUTCHINSON constituent la première contribution importante sur la nature chimique des principes actifs contenus dans la thyroïde ; elles sont bientôt suivies de celles d'OSWALD qui, de 1897 à 1903 fait paraître une série de travaux sur les principes constituants de la glande thyroïde (1), d'où il résulte qu'avec HUTCHINSON il faut considérer la substance colloïde, éosinophile, remplissant les follicules thyroïdiens, comme la substance active de la glande.

Dans l'isolement de cette substance active OSWALD procède de la façon suivante :

On prend des thyroïdes de porc, on les débarrasse des graisses, on les nettoie puis on les broie et les écrase avec du sable fin. La masse est alors agitée avec de la solution physiologique de chlorure de sodium à 8,5‰. Au bout de quelque temps on décante et on précipite en ajoutant au liquide un égal volume de sulfate d'ammonium saturé. On filtre. On a sur le filtre le précipité A, on recueille d'autre part le filtrat A.

Le *précipité* A est lavé sur le filtre avec une solution de sulfate d'ammonium à demi-saturation. On le rassemble, on le solubilise dans de l'eau distillée légèrement thymolée. La solution est répartie sur plusieurs filtres ; le liquide obtenu, qui doit être très clair, est de nouveau précipité par le sulfate d'ammonium saturé, puis redissous dans l'eau. La solution aqueuse est mise à dialyser jusqu'à ce qu'elle ne contienne plus de sulfate d'ammonium ; quand l'épreuve au chlorure de baryum est négative, on précipite la solution avec

(1) OSWALD. — *Zeitsch f. physiol. ch.*, 1899 ; *Pflüger's Archiv.*, 1900, vol. LXXXIX, et *Habitationschrift* Strasburg, 1900-1907, *Zeitschr. f. physiol. Ch.*, t. XXXII, 1902, *Virchow's Archiv.*, t. CLXIX ; et *Hofmeister's Beitrage*, t. II, 1903, *Bioch. Centralb.*, n° 7, 1903, p. 249 ;

de l'alcool à 96°. Le précipité, c'est ce qu'OSWALD appelle sa *thyréoglobuline* ; comme ses caractères de solubilité nous le montrent c'est en effet une globuline.

Le filtrat A est additionné d'acide acétique étendu ; le précipité floconneux rassemblé est dissous dans la soude à 1% ; on reprécipite par l'acide acétique, on lave à l'eau acidulée : c'est le nucléoprotéide ou *thyro-nucléoprotéide* d'OSWALD.

PROPRIÉTÉS DE LA THYRÉOGLOBULINE.

La *thyréoglobuline* d'OSWALD, qui n'est pas autre chose que la *thyroprotéine* de NOTKIN (1) présente les caractères suivants :

a) Précipitation par HCl, $\text{CH}^3\text{.COOH}$, par les acides étendus en général ; solubilité dans un excès du réactif ;

b) Décomposition par ébullition avec SO^4H^2 concentré, l'iode dans ce cas quitte sa combinaison organique ; on obtient l'*iodothyryne* qui est donc un produit de décomposition de la *thyréoglobuline* ;

c) Après ébullition avec les acides dilués, la solution réduit la liqueur cupro-potassique. Elle donne les réactions suivantes : MILLON, biuret, xanthoprotéique, ADAMKIEWICZ ;

d) Les solutions dans le sulfate de magnésie coagulent vers 65°, 70°. La *thyréoglobuline* de porc solubilisée dans le $\text{SO}^4 \text{Mg}$ à 10% coagule à 65°, 66° ; celle de veau et de bœuf coagule à 67° ;

e) La *thyréoglobuline* obtenue des thyroïdes de porc a la constitution suivante :

C = 52,21 ; H = 6,83 ; N = 16,59 ; I = 0,46 ; S = 1,86 %

La teneur en iode varie ; chez les animaux sains elle a été de :

0.16 %	pour la thyréoglobuline de Porc
0.86 %	— — — — de Bœuf
0.34 %	— — — — d'Homme

(1) NOTKIN. — *Wien. Med. Woch.*, 1895, et *Virchow's Archiv.*, vol. CXLIV, suppl. p. 224.

Iode et Thyroïde

L'IODE DANS LA GLANDE THYROÏDE DES FŒTUS.

Depuis les travaux d'OSWALD on admet, et les classiques le répètent tous, que la thyroïde des jeunes animaux ne contient pas d'iode, mais que la thyroéoglobuline des glandes jeunes se transforme facilement en iodo-thyroéoglobuline par addition d'iode à la ration alimentaire.

Cette assertion qui est encore considérée comme démontrée par BIEDL dans la dernière édition (1913) de son ouvrage sur les sécrétions internes, vient d'être récemment battue en brèche par FENGER (1). Cette constatation est d'extrême importance si l'on admet, comme c'est actuellement une tendance bien marquée en physiologie, que la glande thyroïde doit son activité à l'iode qu'elle contient (SAJOUS (2), REID HUNT (3), BEEBE (4), etc.). L'idée qui découlait des travaux d'OSWALD sur la non-présence d'iode dans la thyroïde des jeunes animaux est en opposition absolue avec l'opinion actuelle, partagée par le plus grand nombre des biologistes, sur l'importance de l'iode thyroïdien. On conçoit en effet que si, comme tous les résultats expérimentaux le démontrent, la glande thyroïde exerce son action maximum dans le jeune âge, l'iode doit s'y trouver au moment de la pleine activité glandulaire. Dans le cas contraire, il faudrait admettre l'opinion contemporaine comme erronée, l'iode thyroïdien n'apparaissant alors que comme un *impedimentum* sans valeur. Dans un premier mémoire FENGER démontre que les thyroïdes de Bœuf, de Mouton, de Porc renferment de l'iode à tous les âges de la vie, non seulement au moment de la naissance *mais déjà chez le fœtus*, au troisième mois de la vie intra-utérine, la proportion d'iode augmente avec l'âge du fœtus ; mais, proportionnellement au poids du corps, les thyroïdes du fœtus sont plus volumineuses et contiennent plus d'iode que celles des animaux adultes, la même conclusion s'applique au phosphore dont les glandes fœtales sont très riches.

Parmi les nombreux tableaux de résultats numériques consignés dans ses mémoires par FRÉDÉRIC FENGER nous empruntons le suivant, qui concerne le pourcentage d'iode dans la glande fœtale à différents âges de la conception.

(1) F. FENGER. — *The Journal of Biol. Ch.*, mai 1913, n° 4, p. 397 ; même journal vol. XI, juin 1912, p. 489, et juillet 1912, vol XII, n° 1, p. 55.

(2) SAJOUS. — *The internal secretions and the Principle of Médecine*, t. p. 156, 1911.

(3) REID HUNT. — *Journ. Amer. Med. Associat.*, octobre ; 1908, p. 1386.

(4) BEEBE. — *Journ. Amer. Med. Associat.*, octobre ; 1908, p. 1386

	THYROIDES DE BŒUFS				THYROIDES DE MOUTONS		THYROIDES DE PORCS	
	Fœtus de 3 mois	Fœtus de 7 à 8 mois	Nouveau-né de 6 à 8 semaines	Animal en pleine croissance	Fœtus de 3 à 4 mois	Mouton bien développé	Fœtus de 70 jours	Animal bien développé
Nombre de glandes.	6	24	16	200	40	200	18	200
Moyen. du poids d'une glande (les 2 lobes) en grammes.	1.6	9	10	59	1.3	8.9	0.3	8.8
Humidité %	84.1	82.3	74.3	72.6	82.3	78.3	85.9	67.2
Substance soluble dans l'éther de pétrole %	1.1	1.2	7.	8.2	1.7	4.1	trace	13.
Glande sèche, sans graisse %	11.8	16.5	18.7	19.2	16.	17.6	"	19.8
Iode % dans le tissu glandulaire sans graisse.	0.08	0.19	0.32	0.03	0.10	0.06	0.09	0.27

Nous ferons remarquer que tout récemment encore NARDELLI, en employant la méthode de PAOLINI, n'a pas trouvé d'iode dans les thyroïdes de deux fœtus humains (1).

POURCENTAGE D'IODE DANS LA THYRÔÏDE DES DIFFÉRENTES ESPÈCES ANIMALES VARIATION DE RÉGIME ET VARIATIONS RAISONNÉES

L'iode a été trouvé dans les glandes thyroïdes de tous les animaux qui ont été étudiés dans ce but. CAMERON (2) a récemment résumé dans un tableau les résultats maximums obtenus par différents auteurs dans des espèces animales variées.

Poissons	1.160 %	
Chien	0.692 %	d'après MARINE et LENHART (1909)
Homme	0.588 %	— SEIDELL (1911)
Cerf	0.54 %	— BLUM (1899)
Porc.	0.531 %	— SEIDELL et FENGER (1913)
Mouton	0.53 %	— BAUMANN et ROOS (1895)
Bœuf.	0.477 %	— MARINE et LENHART (1909)
Chèvre.	0.28 %	— BLUM (1899)

Dans les chiffres ci-dessus, il s'agit d'un maximum ; la moyenne habituelle étant de 30 à 50% des chiffres indiqués dans le tableau :

- (1) NARDELLI. — *Archiv.di farmacol.exp. e scienze affini.*, 1910, vol. X, p. 207.
(2) CAMERON. — *The Biöch. Journ.*, 1913, octobre, n° 5, vol. VII, p. 466.

Le tableau précédent nous montre combien la thyroïde des poissons est plus riche en iode que celle des mammifères. Il fallait s'attendre à ce résultat si l'on songe à la quantité d'iode contenu dans le foie de certains poissons marins. CAMERON a fait les premières recherches de dosages d'iode dans la thyroïde des poissons, sur deux Elasmobranches : *Raja clavata* et *Scyllium canicula* ; l'iode chez deux échantillons de *Raja clavata* a varié entre 0,439 et 0,437 (moyenne 0,438), chez les quatre échantillons de *Scyllium canicula* les résultats ont été % de substance sèche : 0,327 ; 0,283 ; 0,719 ; 1,157 — 1,164.

Il y a donc une variation considérable de l'iode thyroïdien chez ces animaux. Ce qu'il faut retenir de ces recherches c'est que l'iode a été trouvé dans les glandes thyroïdes de tous les animaux chez lesquels on l'a recherché ; il est également présent dans les glandes des fœtus de mammifères ; le pour cent en est très variable.

Chez les animaux adultes il semble bien que le taux de l'iode contenu dans la glande thyroïde soit en quelque sorte fonction du régime alimentaire.

Les résultats de ROOS (1) ont montré depuis déjà longtemps que les thyroïdes des animaux herbivores dont les aliments renferment de petites quantités d'iode sont plus riches en iode que celles des animaux carnivores dont les aliments ne contiennent pour ainsi dire pas de cet élément.

MIVA et STOELTZNER (2), NEUMEISTER (*Lehrb. d. physiologie Ch.*, 1827, p. 520) sont également de cet avis et disent que le contenu de la thyroïde en iode est sous la dépendance étroite du régime ; déjà nous avons vu d'après les chiffres donnés par SUIFFET que la thyroïde des moutons nourris sur des pâturages proches de la mer est plus chargée d'iode que celle des moutons des pâturages de l'intérieur.

Dans des travaux récents SEIDELL et FINGER (3) ont montré qu'il y avait une différence très notable dans la proportion d'iode trouvé dans les thyroïdes de Bœuf, de Mouton et de Porc suivant la saison. Ces deux chimistes ont eu entre leurs mains un important matériel de recherches grâce à la collaboration de la Compagnie ARMOUR de Chicago ; ils ont pu conclure de leurs analyses qu'il existe une variation saisonnière très marquée dans le pourcentage d'iode présent chez les animaux désignés selon l'époque de la récolte des glandes ; il existe en général trois fois plus d'iode dans les thy-

(1) ROOS. — *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, 1899, vol. XXVIII, 40

(2) MIVA et STOELTZNER W. — *Jahr f. kinderheil.*, 1897, XLV, p. 83.

(3) SEIDELL et FINGER. — *The Journal. of. Biol. Ch.*, vol. XIII, janv. 1913, n^o 4, p. 517.

roïdes entre les mois de juin et de novembre qu'entre les mois de décembre et mai : il existe également une variation saisonnière dans le volume des glandes chez le Mouton et le Bœuf, mais non chez le Porc. Les glandes *sont plus volumineuses* pendant les mois au cours desquels le *plus petit* pourcentage en iode était observé.

A titre documentaire, nous extrayons du mémoire de ces auteurs les chiffres suivants :

Thyroïdes de Moutons. — Pourcentage de l'iode et de l'humidité dans des glandes thyroïdes desséchées, récoltées deux fois par semaine, pendant un an.

DATES	Pourcentage d'Iode déterminé par		Pourcentage d'humidité	Pourcentage d'iode, calculé sur substance sèche
	SEIDELL	FENNER	à 97°,5	
1911				
1. Septembre 1 ^{er} ...	0.133	0.14	3.37	0.138
2. » 16.....	0.148	0.16	4.29	0.155
3. Octobre 1 ^{er} ...	0.178	0.22	2.50	0.183
4. » 14.....	0.181	0.19	2.20	0.185
5. » 28.....	0.211	0.24	3.53	0.219
6. Novembre 11.....	0.235	0.26	8.34	0.257
7. » 25.....	0.219	0.25	7.85	0.238
8. Décembre 10.....	0.176	0.19	6.98	0.189
9. » 24.....	0.196	0.20	6.70	0.210
1912				
10. Janvier 7.....	0.166	0.17	8.33	0.181
11. » 21.....	0.112	0.12	9.13	0.123
12. Février 4.....	0.123	0.12	8.53	0.134
13. » 18.....	0.160	0.14	1.67	0.163
14. Mars 3.....	0.044	0.04	7.84	0.048
15. » 17.....	0.104	0.11	3.30	0.108
16. » 31.....	0.092	0.10	0.87	0.093
17. Avril 14.....	0.062	0.06	8.78	0.068
18. » 28.....	0.083	0.08	1.65	0.089
19. Mai 12.....	0.065	0.07	9.23	0.072
20. » 26.....	0.038	0.04	8.86	0.042
21. Juin 9.....	0.130	0.13	9.58	0.144
22. » 23.....	0.249	0.24	10.54	0.278
23. Juillet 21.....	0.188	0.19	14.75	0.221
24. Août 4.....	0.185	0.19	11.27	0.209
25. » 26.....	0.235	0.23	10.43	0.262

Nous avons tenu à donner ce tableau en entier, il est très démonstratif des modifications saisonnières. A quoi tiennent-elles ? Les quantités d'organes sur lesquels les auteurs ont expérimenté, éloignent les causes d'erreurs relatives à l'âge et au sexe ; mais, elles n'éloignent pas celles dues à l'alimentation. Il est, en effet, intéressant de constater que c'est pendant la saison chaude, époque où vraisemblablement les animaux sont alimentés tout différemment de ce qu'ils sont pendant les mois de décembre à mai, que l'augmentation de la teneur en iode se produit. SEIDELL et FINGER ne nous apportent aucune indication sur ce point si important ; ils n'ont pas différencié non plus la provenance des animaux ; viennent-ils de l'intérieur ou des régions côtières ? On pourrait également se demander quel est le rapport entre l'état d'activité des organes sexuels avec la rétention d'iode dans la thyroïde ; il ne paraît pas exister de rapports entre ces organes et l'iode des thyroïdes, comme l'a vu FINGER le contenu en iode, chez les bovins tout au moins, étant le plus souvent calculé chez les animaux châtrés.

Chez les *Bœufs*, les variations sont les mêmes que chez les moutons ; en juillet on trouve 0,28-0,29 % d'iode ; en août 0,31 % ; ce pourcentage se maintient à peu près en septembre, octobre et novembre où il atteint son maximum : 0,33. A partir de décembre la teneur en iode s'abaisse, elle est de 0,20-0,12 ; en mars elle tombe à 0,038-0,059 ; elle est encore très basse en avril et mai 0,068-0,095 puis se relève en juin.

Nous ne savons pas si pendant les mois d'hiver les animaux étaient en stabulation ? Comme j'ai déjà eu l'occasion de le faire remarquer dans une analyse (*Biologie Médicale*) du travail de SEIDELL et FINGER, les chiffres accumulés par ces chercheurs présentent un très grand intérêt ; mais, pour qu'ils aient, du point de vue physiologique, une signification véritable, il serait à souhaiter que d'aussi patientes et laborieuses études soient reprises dans des conditions d'âge, de sexe, d'alimentation, de milieu, bien définies.

Le *Porc*, dont les glandes thyroïdes ont été aussi étudiées par SEIDELL et FINGER, est l'animal qui, du point de vue thérapeutique, est le plus intéressant puisque ce sont ses glandes qui sont les plus chargées d'iode. En septembre les dosages donnent : 0,528-0,434 % c'est le point culminant. La teneur d'iode subit aussi des fluctuations, mais, comme elle part de plus haut elle ne s'abaisse jamais autant que chez le Mouton et le Bœuf. Le pourcentage le plus faible, en mars, accuse 0,125 d'iode %, en avril il est déjà de 0,232-0,255 % ; en juillet, 0,341 ; en août, 0,398-0,381 ; en décembre il est encore de 0,337.

L'IODE DANS LES THYROÏDES

EN CONDITIONS PATHOLOGIQUES

KOCHER, au Congrès de Chirurgie de 1901 annonçait que la teneur des goitres en iode est inférieure à celle des thyroïdes normales, fait qui déjà avait été signalé par BAUMANN ; mais, d'autre part, OSWALD trouve dans des goitres, de 1 à 50 milligrammes d'iode et jusqu'à 1 décigramme dans un cas. Tout dépend de la nature du goitre auquel on a affaire. Dans les goitres colloïdaux on trouve plus d'iode parce qu'il y a plus d'iodo-thyréoglobuline, mais la teneur en iode de cette iodo-thyréoglobuline est cependant diminuée. Dans les goitres parenchymateux, très pauvres en iode, on trouverait un mélange de thyréoglobuline pauvre en iode et de thyréoglobuline *exemple d'iode* ; celle-ci étant, d'après les recherches d'OSWALD et DE CYON, physiologiquement inactive.

De ces faits il résulterait donc que *la teneur en iode de la glande thyroïde n'est pas proportionnelle avec le colloïde folliculaire*. Cette conclusion qui ressort des recherches d'OSWALD est également celle à laquelle sont arrivés CLAUDE et BLANCHETIÈRE (1) qui admettent l'existence de thyréoglobuline non iodée. D'après leurs études chimiques et histologiques effectuées sur des thyroïdes humaines prélevées vingt-quatre heures après la mort, CLAUDE et BLANCHETIÈRE classent les résultats de leurs recherches sous trois chapitres distincts :

α) *Cas où le colloïde et l'iode varient proportionnellement*. — Vingt et un cas qui représentent ce qu'on est convenu de regarder comme normal, histologiquement et chimiquement (1 à 6 milligrammes d'iode par gramme).

β) *Cas où il y a diminution de l'iode et état histologique voisin de la normale*. — Cas peu nombreux concernant deux femmes âgées et un jeune garçon de dix ans atteint de tumeur de l'hypophyse. CLAUDE et BLANCHETIÈRE rapprochent ces trois cas de ceux d'OSWALD concernant les goitres ; ils ajoutent : « Ici, à l'inverse du goitre nous nous trouvons en face de thyroïdes atrophiées, il faut donc admettre qu'en dehors du goitre certains états peuvent empêcher le processus d'ioduration de la thyréoglobuline et que la colloïde dont on constate la présence dans les vésicules thyroïdiennes est surtout la « Iodfrei thyreoglobulin » d'OSWALD.

(1) CLAUDE et BLANCHETIÈRE. — *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1910, p. 563.

γ) *Cas où l'iode est en quantité normale ou augmentée et où il y a diminution ou absence du colloïde.* — Dans ce groupe se trouvent rangés 15 cas, qui se divisent eux-mêmes en trois sous-groupes suivant que :

a) Les thyroïdes présentent à la coupe peu de substance colloïde avec une teneur en iode normale (pas d'hypertrophie glandulaire) ;

b) Les thyroïdes présentent à la coupe peu de colloïde et une richesse en iode plutôt élevée ;

c) Les thyroïdes ne présentent plus de colloïde histologiquement constatable tout en renfermant des quantités appréciables d'iode. Ici il est indiscutable que la présence de l'iode ne peut plus se rattacher à celle de l'iodothyroglobuline.

La conclusion c'est que l'iode et la substance colloïde ne paraissent pas varier parallèlement dans la thyroïde. Tous les cas ci-dessus s'expliquent si l'on admet qu'il existe un état transitoire de l'iode dans la glande avant sa transformation en iodothyroglobuline. Normalement l'iode fixé par le protoplasma cellulaire est évacué avec la sécrétion colloïde et combiné à elle ; mais le pouvoir de fixation de l'iode par l'épithélium et l'activité sécrétrice ne vont pas de pair ; l'un d'eux peut venir à manquer, et l'on se trouve dans les deux alternatives suivantes : l'épithélium fixe l'iode, mais la cellule épithéliale vésiculaire fonctionne imparfaitement et ne peut pas réaliser la combinaison iode-thyréoglobuline ou bien encore le protoplasma cellulaire altéré tout en étant capable de sécréter le colloïde est impuissant non seulement à le combiner à l'iode mais encore à incorporer ce métalloïde à sa propre substance.

Cette interprétation de CLAUDE et BLANCHETIÈRE nous paraît satisfaisante, jusqu'à nouvel ordre, et capable sinon d'expliquer tout au moins de schématiser par une formule simple les cas aberrants où les proportions d'iode et de colloïde sont divergentes.

Les résultats de CLAUDE et BLANCHETIÈRE sont d'ailleurs en opposition avec ceux d'un certain nombre d'auteurs : LABBÉ, VITRY et GIRAUD (1), PARHON, DUMITRESCO et NISSIPESCO (2), MARINE et LENHART (3) qui estiment que l'iode caractérise l'activité fonctionnelle de la glande et que ses quantités sont dans un parallélisme étroit avec l'activité physiologique. Pour MARINE et LENHART en particulier, le contenu de l'iode dans les glandes goitreuses varie inversement avec le degré d'hyperplasie ; le pour cent d'iode, tout en étant variable, en conditions normales, doit être toujours dans

(1) LABBÉ, VITRY et GIRAUD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1908, 3 octobre.

(2) PARHON, DUMITRESCO et NISSIPESCO. — *Journal de Neurologie*, 5 juin 1909.

(3) MARINE et LENHART. — *Archiv. of. Inter. Med.*, Chicago, 1909, IV, p. 440.

une proportion minimum nécessaire au maintien de la structure glandulaire normale. Dans le goitre exophtalmique qui s'accompagne constamment à la période progressive de l'affection d'une hyperplasie thyroïdienne, l'iode varie en proportions inverses de cette hyperplasie ; dans le crétinisme endémique et le myxœdème avec dégénérescence fibreuse de la glande, l'iode est en proportions très faibles.

Les résultats histologiques des différents auteurs sont donc difficilement conciliables; il faut en retenir, en *résumé*, que les maladies du corps thyroïde avec dégénérescence parenchymateuse s'accompagnent d'une baisse progressive du contenu en iode, à mesure que le colloïde lui-même disparaît ; dans les goitres colloïdaux avec hyperplasie de l'épithélium vésiculaire, les résultats sont aberrants.

A titre de document nous rapportons ci-dessous le tableaux des principaux résultats obtenus dans les *dosages d'iode chez l'homme*.

Ce tableau est emprunté à la thèse de MONEVY ; on consultera également le tableau ci-après de LABAT.

Auteurs	Pays	Provenance	Poids des gland. sèches en moyenne	Teneur moyenne en iode	
				glande sèche	Pour 100 de gland. sèches
			grammes	milligram.	milligram.
Baumann	Allemagne	Fribourg	8.20	2.50	0.33
»	»	Hambourg	4.60	3.83	0.83
»	»	Berlin	7.40	6.60	0.90
Weiss	»	Silésie	7.20	4.04	0.56
Rositzky	Autriche	Styrie	8.00	3.21	0.37
Oswald	Suisse	Genève	9.45	9.32	0.95
»	»	Lausanne	9.97	7.07	0.71
»	»	Bâle	7.06	6.48	0.93
»	»	Zurich	11.28	10.27	0.91
»	»	Berne	11.07	13.04	1.079
»	»	Suisse en g.	9.76	9.23	0.916
Monévy	France	Lyon	7.584	4.535	0.631
»	»	Savoie	13.083	1.545	0.115
»	»	Moyen. gén.	8.11	4.329	0.583

RELATIONS DE L'IODE THYROÏDIEN AVEC L'ACTIVITÉ PHYSIOLOGIQUE DE LA GLANDE THYROÏDE

La tendance actuelle, comme nous l'avons déjà dit, est de considérer que la valeur physiologique d'une thyroïde est proportionnelle à son pourcentage d'iode. Cette tendance n'est

(1) MONÉRY. — *Thèse de Lyon*. 1903.

orientée par aucun fait expérimental bien précis ; il est vraisemblable qu'elle résulte principalement de l'impossibilité de titrer physiologiquement la valeur d'une préparation thyroïdienne. L'analyse chimique en nous instruisant sur la présence en quantité déterminée d'un élément aussi caractéristique que l'iode est donc d'un précieux concours pour nous permettre d'évaluer l'état normal ou pathologique de la glande examinée ; encore faudrait-il que cet examen physiologique soit accompagné d'une étude histologique.

Quoi qu'il en soit, l'importance de l'iode comme facteur de l'activité thyroïdienne n'est pas acceptée par tous ; si DE CYON et OSWALD estiment que l'iodothyroglobuline est seule active, par contre certains auteurs (NEUMEISTER), prétendent que l'iode trouvé dans la glande thyroïde n'a pas plus de valeur que les traces de cuivre si souvent trouvées dans le foie.

Il semblerait qu'un élément tel que l'iode, s'il devait avoir une importance primordiale dans le conditionnement de l'activité du produit sécrété, devrait se trouver dans la globuline en proportion constante, pour un état de santé apparemment normal. Or, nous savons combien est variable l'iode de la thyroïde ; les animaux dont les thyroïdes renferment peu d'iode apparaissent en aussi bon état de santé que ceux dont les thyroïdes en renferment beaucoup. Sans prétendre, comme le dit JOLIN (1), que l'iode soit un constituant accidentel de la thyroïde ou que la fonction de la glande soit uniquement de débarrasser l'organisme de l'iode y circulant en excès (BUNGE, MELTZER, ABDERHALDEN) il est de toute évidence que le rôle de l'iode est difficile à définir.

Les arguments d'ordre thérapeutique doivent avoir dans cette discussion une importance prépondérante ; il n'est donc pas sans intérêt de rappeler que depuis longtemps, bien avant la découverte de l'iode par le salpêtrier COURTOIS, on employait avec succès dans le traitement des goîtres la poudre d'éponges calcinées, riche en iode comme le démontrait COINDET en 1820. Depuis, l'iode est devenu le médicament spécifique du goitre ; on l'a administré sous forme d'iodures alcalins, d'iodoforme (REVERDIN), de teinture d'iode, de solution de LUGOL (solution iodo-iodurée), ou sous forme d'applications externes (pommade iodurée au 1/5 ou au 1/10^e ; badigeonnage de teinture d'iode).

Non seulement l'iode peut faire régresser le goitre au début, mais encore il peut agir préventivement. Par addition de petites

(1) JOLIN. — *Festschrift O. Hammarsten.*, Upsala, 1906.

quantités d'iode, on a pu transformer des eaux goitrigènes en boissons sans danger ; nous avons rappelé précédemment comment, par ce procédé, MARINE et LENHART ont fait disparaître le goître sévissant dans des bacs de pisciculture.

Mais, si les effets de la médication iodée sont très satisfaisants dans le plus grand nombre des variétés de goîtres, il n'en est pas de même dans le myxœdème. Le traitement iodé pur, n'agit pas, alors que le traitement opothérapique par la thyroïde ou par ses dérivés : iodothyridine, iodothyroglobuline, produit des effets remarquables. On est donc en droit de se demander tout d'abord si, pour être actif, l'iode ne doit pas être offert sous une combinaison organique telles que celles isolées par BAUMANN, HUTCHINSON ou OSWALD, et secondement si, dans ces préparations, l'iode intervient réellement ? Nous voici ramenés, en somme, à notre point de départ ; il ne paraît pas facile de sortir de la question, parce que jusqu'à ce jour aucun principe actif, nettement défini, toujours identique à lui-même, qui serait pour la thyroïde ce qu'est l'adrénaline pour les surrénales, n'a été isolé. Certains faits nous ont toutefois montré que l'iode se combine facilement avec le tryptophane et la tyrosine ; or précisément nous savons maintenant que dans la poudre d'éponge l'iode se trouve sous forme de 3-5 d'iodotyrosine (WHEELER et JAMIESON), et NURNBERG (1) pense d'autre part que dans la thyroïde les groupes fixateurs de l'iode sont le tryptophane et la tyrosine. Ces faits peuvent nous faire admettre que si, dans certains cas, l'iode peut agir comme tel, à l'état libre ou sous forme de combinaison simple (goîtres), dans d'autres (myxœdème), il est nécessaire qu'il soit en combinaison organique. Mais sous quelle forme ? Est-ce une combinaison aromatique ? La question est à l'étude ; le seul fait qu'elle ait été posée montre bien que nous ne saurions considérer comme définitifs les résultats d'OSWALD et de ses précurseurs, et nous contenter de savoir que l'iode est lié ou paraît lié à une substance protéique présentant les caractères d'une globuline. Les expériences entreprises jusqu'alors avec les produits d'hydrolyse de la globuline thyroïdienne n'ont pas sensiblement éclairé le débat. Nous savons toutefois qu'au cours de l'hydrolyse de la thyroglobuline 30% d'iode environ restent en combinaison organique ; mais, quand on évalue comme l'a fait KOCH l'activité physiologique des différents produits d'hydrolyse on s'aperçoit que les amino-acides obtenus, précipitables ou non par l'acide

(1) NURNBERG. — *Beitrage zur chem. Physiol. und Pathol.*, 1907, vol. X, p. 125.

phosphotungstique, contiennent une très petite quantité d'iode et sont peu actifs ou même n'ont aucune activité physiologique ; ces résultats concordent avec ceux de STROUSE et VOEGTLIN (1), FÜRTH et SCHWARZ (2), KOCH (3) sur la non-activité des amino-acides iodés obtenus synthétiquement ; à ceci nous ajouterons toutefois que PAULY (4) dit avoir observé avec le tétra-iodohistidine anhydride et le tri-iodo-imidazol une augmentation de la fréquence des mouvements respiratoires et du pouls.

Le rapport étroit de l'iode avec l'activité physiologique semble résulter plus clairement des travaux récents de KENDALL (5) ; celui-ci, élargissant le débat, soutient que dans la thyroïde il n'y a pas *un* produit actif, mais *plusieurs*, chacun d'eux ayant une activité spécifique propre. En dissolvant la thyroïde par la soude et dialysant à travers une membrane de collodion, KENDALL constate que 10% d'iode seulement passent à travers la membrane quand on dialyse contre l'eau courante ; quand on continue à dialyser contre l'eau acidulée et à 60°-70°, 8% d'iode traversent la paroi ; KENDALL obtient deux composés iodés dont l'un contient 23% d'iode en combinaison organique ; parmi les autres substances isolées de l'hydrolyse sodique il faut citer l'acide urique et le tryptophane en grande quantité ; des composés non iodés dont l'un réduit l'Ag, l'Au, le Hg en solution alcaline et un autre qui absorbe l'iode libre très facilement. KENDALL prétend avoir obtenu par l'étude physiologique de ses produits des résultats qui ne laissent aucun doute sur leur activité ; comme cet auteur n'a pas donné dans les deux notes préliminaires dont nous avons eu connaissance d'autre précision sur la composition chimique des corps isolés par lui, nous nous contenterons de citer ses recherches et nous concluons que la question des rapports de l'iode avec l'activité physiologique de la thyroïde est une question qui reste ouverte.

(1) STROUSE et VOEGTLIN. — *Journal of. Pharm. and. exp. Therap.*, I. p. 123, 1909.

(2) FÜRTH et SCHWARZ. — *Pflüger's Archiv.*, 1908, vol. CXXXIV, p. 113.

(3) KOCH F.-C. — *The Journal of Biol. Ch.*, mars 1913, n° 2, p. 101.

(4) PAULY. — *Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft.*, XLIII, 1910, p. 2243.

(5) KENDALL. — *Proceed. for the exper. Biol. and. Med.*, vol. X, n° 5, 1913, pp : 165-166.

PEUT-ON ÉVALUER L'ACTIVITÉ PHYSIOLOGIQUE
DE LA SÉCRÉTION THYROÏDIENNE?
TEST DE REID-HUNT A L'ACÉTO-NITRILE

On conçoit que la question sur l'importance physiologique de l'iode lié aux protéines de la thyroïde puisse s'éterniser, quand on considère notre impuissance à déterminer l'activité physiologique de la sécrétion elle-même ou mieux, comme c'est le cas habituel, celle de la glande *in toto*. On a proposé dans ce but la détermination des modifications de la pression artérielle suivant l'injection d'extraits thyroïdiens, l'étude de l'irritabilité du nerf dépresseur, le calcul analytique des variations de métabolisme, l'examen de l'action exercée par la glande à examiner sur un sujet myxœdémateux. A notre avis cette dernière méthode, proposée par PICK et PINELES (1) apparaît comme la seule valable; les autres : modification de la pression (VON FURTH et SCHWARZ) (2), variations de l'irritabilité du dépresseur (DE CYON et OSWALD, ASHER et FLACK) (3), changements dans le métabolisme azoté (BAUMANN) ne pouvant être considérés comme spécifiques (voir p. 128).

Mais le test proposé par PICK et PINELES, à savoir : l'organisme myxœdémateux, ne saurait être appelé à un emploi courant. Aussi, quand REID HUNT et SEIDELL (4) ont fait connaître leur méthode, actuellement désignée sous le nom de « test à l'acéto-nitrile de HUNT », les expérimentateurs se sont efforcés d'en établir l'exacte valeur. Depuis trois ou quatre ans que la méthode à l'acéto-nitrile a été publiée, elle ne paraît pas s'imposer et la prudence commande à l'expérimentateur de n'y ajouter qu'une foi relative. Nous ne la décrirons donc brièvement que parce qu'elle constitue un premier effort vers la recherche d'une épreuve spécifique, pouvant être appliquée dans le dosage physiologique de la sécrétion thyroïdienne.

En examinant la résistance d'animaux hyperthyroïdés à l'action de certains poisons chimiques, REID HUNT et SEIDELL (4) obser-

(1) PICK et PINELES. — *Zeitsch. f. exp. Pathol und Therap.*, VII, p. 518, 1909-1910.

(2) VON FÜRTH et SCHWARZ. — *Pflüger's Archiv.*, CXXIV, 1908, p. 113.

(3) DE CYON et OSWALD. — *Pflüger's Archiv.*, LXXXIII, 1901, p. 199; ASHER et FLACH : *Zeitsch. f. Biologie.*, LV, 1910, p. 83.

(4) REID HUNT et SEIDELL. — *Treasury Department. Public Health and Marine Hospitals Service of the United States. Bull. n° 47. Hygienic Laboratory*, Washington, 1909. Ces recherches de HUNT et SEIDELL sont la continuation d'une étude entreprise en 1905-1906 par HUNT qui, dès cette époque démontrait que la thyroïde augmentait la résistance des souris à l'acétonitrile, tandis que

vèrent que pour un grand nombre de toxiques : antipyrine, atropine, benzonitrile, butylcarbylamine, caféine, capronitrile, sulfo-cyanate de guanidine, acide hydrocyanique, méthylamine, nicotine, nitro-prussiate de soude, arséniate de soude, phénol, picrotoxine, strychnine, l'ingestion de thyroïdes, c'est-à-dire l'hyperthyroïdisation par voie alimentaire, était sans action sur la résistance des animaux à ces toxiques. Pour d'autres poisons : acétocyanhydrine, acétonitrile, éthylènenecyanide, triméthylènenecyanide, ils trouvèrent une augmentation de résistance des animaux hyperthyroïdés ; pour d'autres enfin : héroïne, hydrate de chloral, codéine, morphine, l'hyperthyroïdisation diminue la résistance de l'animal. Les poisons pour lesquels la résistance des animaux en expérience : souris, était plus particulièrement altérée étaient l'acéto-nitrile (augmentation de résistance) et la morphine (diminution de résistance).

En ce qui concerne plus spécialement l'acéto-nitrile, HUNT et SEIDELL observèrent que ce corps toxique en général à raison de 0,01 mg par gramme de souris, présente une variation de toxicité qui dépend à la fois de l'alimentation et de la saison ; les souris sont moins résistantes à l'acéto-nitrile pendant l'été, plus résistantes pendant l'hiver.

D'une façon générale, *la résistance à l'acéto-nitrile produite chez la souris par l'alimentation thyroïdienne est d'autant plus grande que la préparation ingérée contient plus d'iode.*

Chez les rats, les résultats sont inverses de ceux obtenus avec les souris blanches ou grises. L'alimentation thyroïdienne diminue la résistance des rats à l'intoxication par l'acéto-nitrile et cependant, là encore, *l'action de la thyroïde serait parallèle à son contenu en iode.*

C'est encore ce que démontrent les expériences de SEIDELL et HUNT sur l'action de la thyroïde dans l'intoxication de la morphine. Dans ce cas, les différentes espèces animales : souris, rats, cobayes se comportent de la même façon ; *la thyroïde diminue la résistance à la morphine.*

De ces recherches les auteurs américains concluent nettement au parallélisme de l'activité physiologique de la thyroïde et de son contenu en iode. D'après eux donc, plus la thyroïde est riche en iode, plus elle est physiologiquement active ; cette activité peut être augmentée par l'ingestion de préparations iodées, c'est ainsi

le sang des animaux éthyroïdés diminuait cette résistance. Le sang normal, la peptone, une alimentation riche en protéides agissait dans le même sens tandis que l'iodure de potassium agit comme la thyroïde mais d'une manière moins efficace (*Journal of Biol. Ch.*, vol. I, p. 33 ; 1905),

que la thyroïde de chiens ingérant de l'iodure de K ou de l'iodoforme pendant quelque temps, c'est-à-dire appelée à fixer de l'iode, possède un pouvoir antitoxique contre l'acéto-nitrile supérieur à celui de glandes appartenant à des animaux normalement alimentés.

La même thyroïde de chiens traités à l'iode abaisse plus fortement la résistance des animaux à la morphine que ne le fait la thyroïde normale.

D'où, la conclusion très nette que l'iode est la cause et non pas le résultat de l'activité physiologique de la glande.

Ainsi serait résolue et sans restriction, pour deux expérimentateurs au moins, la question discutée par nous dans le paragraphe précédent.

Malheureusement le test de HUNT, s'il est adopté avec les conclusions que son emploi comporte, par toute une école de chercheurs américains, n'a pas été sans être fortement critiqué par d'autres expérimentateurs ; nous les signalerons simplement : CARLSON et WÆLFEL (1) combattent cette méthode dès son apparition, elle ne leur donne aucun résultat dans un cas de goitre exophtalmique qui, d'après MÆBIUS s'accompagne d'hyperthyroïdisation. OLDS (2) trouve que les rats éthyroïdés n'ont pas de résistance augmentée à la morphine, contrairement à ce qu'on aurait dû pouvoir conclure, puisque d'après HUNT l'hyperthyroïdisation diminue cette résistance ; enfin TRENDELENBURG d'une part et LUSSKY tout récemment aboutissent à ce résultat que le test de HUNT ne saurait être considéré comme spécifique de la thyroïde, En voilà assez ce semble pour appuyer l'opinion que nous avons émise précédemment sur cette méthode ; nous concluons en définitive qu'elle n'a pas résolu le but auquel elle prétendait atteindre et que les conclusions de HUNT et de ses collaborateurs sur la valeur physiologique de l'iode thyroïdien ne sont pas justifiées par leurs expériences, encore qu'elles soient très vraisemblables (3).

(1) CARLSON et WÆLFEL. — *The Amer. Journal of. Physiol.*, 1910, p. 32.

(2) OLDS. — *The Amer. Journ. of Physiol.*, 1912, vol. XL.

(3) HUNT et SEIDELL. — *The Journ. of Pharmacol. and exp. Therap.*, 1910, vol. II, p. 15.

Autres constituants de la Thyroïde

Nous avons déjà cité l'arsenic et le brôme ; la présence d'*arsenic* dans la thyroïde normale a été démontrée par ARMAND GAUTIER et confirmée par BERTRAND qui fait de ce métalloïde un constituant normal du protoplasma cellulaire au même titre que le Soufre, le Phosphore, l'Azote.

La présence du *brôme* était notée d'abord par BALDI, mais ce sont les recherches de LABAT (1) qui ont définitivement établi que ce corps se trouve toujours dans la thyroïde, en même temps que l'iode et dans des proportions souvent comparables à celles de ce dernier. Voici un tableau qui résume les résultats de LABAT pour des thyroïdes d'individus qui depuis longtemps n'avaient subi aucun traitement bromé.

N°	Sexe du sujet	Age	Poids de glande mise en expérience	Iode o/o de glande fraîche	Brôme o/o de glande fraîche	Affection cause de la mort
			grammes	milligr.	milligr.	
1	F	—	140	4.53	2.56	—
2	F	—	170	12.6	0.285	—
3	H	—	43	non dosé	0.160	Hémiplégie
4	F	79	18	0	0	Hémorragie cérébrale.
5	H	72	35	1.79	0.136	Cancer de l'ethmoïde.
6	H	68	35	non dosé	0.17	Hémiparésie gauche.
7	F	70	15	3.91	0.60	Tuberculose.
8	F	62	9.50	0.75	0	Tuberculose, Asystolie.
9	F	62	17	1.34	0	Tabétique.
10	H	59	46	9.8	0.07 e	Cancer de la parotide.
13	F	70	16	19.208	18.7	Broncho-pneumonie.
14	H	75	22	19.81	2	—
18	H	60	22	11.54	0.136	Tuberculose.
22	F	78	72	14.65	1.66	Congestion cérébrale.
23	F	40	21	2.01	1.90	Hémorragie cérébrale.
24	Fœtus	0	3	0	0	Avortement provoqué pour bassin rétréci.

Le brôme de la thyroïde serait apporté par le sel marin, en particulier par le sel insuffisamment raffiné.

(1) LABAT. — *Thèse de Médecine.*, Bordeaux, 1912.

LA THYRÉOANTITOXINE.

Une mention particulière doit être faite de ce corps de formule $C^6 H^{11} N^3 O^5$ que FRANKEL aurait retiré dès 1895, de la thyroïde. Après avoir précipité l'extrait aqueux de thyroïdes par l'acétate de Pb, et concentré, après passage d' H^2S pour éliminer le Pb en excès, jusqu'à consistance sirupeuse, dilué par l'alcool puis traité le sirop par l'éther ou l'acétone, FRANKEL déterminait la précipitation, sous forme cristalline, d'une substance soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther et l'acétone, très hygroscopique répondant à la formule centésimale ci-dessus et à laquelle il donnait le nom de *thyro-antitoxine*. Cette substance qui possède les caractères généraux des alcaloïdes, serait active. Injectée à des chats éthyroïdés en état de crise tétanique, elle arrêterait les secousses convulsives; toutefois des injections répétées n'empêchent pas la mort qu'elles retardent néanmoins. Cette thyro-antitoxine se comporterait donc comme le suc thyroïdien lui-même; comme le suc thyroïdien également, elle amène l'amaigrissement rapide des animaux normaux.

La thyro-antitoxine de FRANKEL que nous avons mentionnée pour mémoire, paraît être tout à fait oubliée; il y aurait peut être lieu de reprendre des recherches dans ce sens et d'étudier à nouveau la base de FRANKEL ainsi que celles isolées par DRECHSEL (*Centralb. f. Physiol.*, février 1896) et dont l'une au moins paraît se confondre avec celle de FRANKEL; il n'est pas démontré en effet, comme nous l'avons vu dans la suite de cet exposé que la substance active de la thyroïde soit une substance iodée; or, les bases de FRANKEL et de DRECHSEL ne renferment pas d'iode.

DIFFÉRENTES SUBSTANCES ISOLÉES DE LA THYROÏDE

On a trouvé dans les thyroïdes de la choline (LOHMANN), on a voulu faire jouer à cette choline un rôle qu'elle ne possède d'ailleurs pas (voir : *Action des extraits glandulaires*, p. 118); on en a isolé un certain nombre de substances non définies, solubles dans les solvants des lipoïdes; à côté de l'iode on trouve dans les cendres : 8 % (porc) à 18 % (buffle) de chlore (BALDONI), en moyenne 11 % (bœuf, mouton, cheval); enfin on trouve également du soufre, 9 à 10 % en moyenne (bœuf, buffle, mouton, cheval).

CHAPITRE IV

Etude des fonctions probables des Glandes Thyroïdes et Parathyroïdes

I^o ACTION DE LA THYROÏDE ET DE LA PARATHYROÏDE SUR LA RÉGULARISATION DE LA CIRCULATION SANGUINE

L'étude des fonctions de la thyroïde et celle des parathyroïdes ne peuvent être faites directement. On connaît d'une part l'impossibilité de recueillir la sécrétion glandulaire; cette impuissance empêche l'analyse des symptômes que l'injection de la sécrétion pure pourrait déterminer; d'autre part, nous ne sommes pas définitivement certains de la possibilité de provoquer une hyper-sécrétion glandulaire par excitation nerveuse ou d'inhiber la sécrétion par section des nerfs qui seraient des nerfs sécréteurs. On ne peut donc établir les fonctions de la thyroïde et celle des glandules que par des moyens indirects. Ceux-ci consistent à injecter des macérations glandulaires ou des sucs de presse de l'organe ou bien à enlever chirurgicalement thyroïdes et parathyroïdes. Dans le premier cas les phénomènes observés sont considérés comme déterminés par les principes actifs de la glande ; le procédé de l'injection de macérations glandulaires (dans l'eau salée, la glycérine) est comme on le voit très grossier, puisque, avec une petite quantité de principes actifs, de sécrétion, on injecte en même temps tout ce qui dans le protoplasma même, est soluble dans le solvant employé ; de là des causes d'erreurs multiples dont il est impossible d'apprécier le degré. Pour cela, on a remplacé l'in-

jection d'extraits totaux par l'injection intra-veineuse ou sous-cutanée ou par l'ingestion des produits extraits de la glande : iodothyridine, iodothyridoglobuline, considérés (comme nous l'avons vu précédemment), comme représentant les substances actives de la sécrétion colloïde. A tout prendre, l'étude des réactions déterminées par les extraits totaux, quand on les introduit en bloc dans le système circulatoire, constitue, dans l'état actuel de nos connaissances, le procédé le plus adéquat à l'étude des fonctions thyroïdiennes; cette méthode est particulièrement appliquée quand il s'agit de connaître les symptômes consécutifs à une hyperthyroïdisation expérimentale. Le second moyen, celui des ablations, nous renseigne sur les phénomènes inverses, ceux d'hypo ou d'athyroïdisme. En combinant ces différentes méthodes on est arrivé à fixer — dans la mesure du possible — les fonctions de l'appareil thyro-parathyroïdien; on peut conclure en bref que celui-ci est intimement lié aux actes intimes du métabolisme cellulaire, dont il contrôle et maintient l'équilibre; on peut également dire que du désordre en plus ou moins — des fonctions thyro-parathyroïdiennes, le système nerveux central est plus particulièrement affecté; l'harmonie des actes de la vie de relation est spécialement dépendante de l'intégrité de l'appareil thyroïdien. Dans ce premier chapitre nous étudierons tout d'abord l'action physiologique des extraits glandulaires, celle de l'iodothyridine; puis nous examinerons les résultats obtenus par ASHER et FLACK après excitation des nerfs laryngés supérieur et inférieur, considérés par eux comme nerfs sécréteurs de la thyroïde.

a) ACTION DES EXTRAITS

GLANDULAIRES THYROÏDIENS

OLIVER et SCHAFER (1) démontrent que l'injection d'extrait thyroïdien détermine une chute de pression artérielle. Ce fait est confirmée par HASKOVEC, GEORGIEWSKY, GUINARD et MARTIN, FENYVESSY, OCANA, SVEHLA, PATTÀ, etc. Cette observation n'est plus pour nous d'un grand intérêt, puisque, à l'exception des extraits de surrénales et ceux du lobe postérieur de l'hypophyse, nous savons maintenant que tous les extraits d'organes exercent, sur la pression centrale, une action dépressive. Cette action

(1) OLIVER et SCHAFER. — *Journal of Physiol.*, 1895, p. 18.

dépressive des extraits thyroïdiens, et celle d'autres extraits glandulaires (pancréas, rate, ovaire, rein, testicule, hypophyse, glandes salivaires, moelle osseuse, muqueuse gastrique et intestinale) a été rapportée par GAUTRELET, VON FURTH et SCHWARZ à la choline contenue dans la glande. Débarrassé de la choline qu'il contient, l'extrait glandulaire est sans effet sur la pression. Il nous est impossible d'admettre ce point de vue, la thyroïde ne doit pas son action dépressive à la choline qu'elle contiendrait, parce que la choline exerce une action *hypertensive* ; ceci ressort nettement des expériences de PACHON et BUSQUET (1), auxquelles il nous a été donné d'assister. Personnellement, au cours de nos recherches sur l'action sécrétoire d'amines quaternaires (2), nous avons fait quelques expériences sur l'action circulatoire de la choline (HCl de choline), nous avons toujours observé une action hypertensive et nous nous rallions à l'opinion de PACHON et BUSQUET, MODRAKOWSKI. Cette question a été discutée avec détail dans une excellente revue publiée par G. SCHAEFFER (3), nous n'insisterons pas sur ce point. L'action hypotensive de l'extrait thyroïdien serait-elle donc due, comme le dit MODRAKOWSKI, à la vaso-dilatine que POPIELSKI regarde comme présente dans tous les organes. C'est une opinion qui ne peut pas non plus être soutenue, la vaso-dilatine n'ayant aucune existence chimique, et ce nom définissant un mélange à la fois sécréteur et dépresseur extrait par POPIELSKI (4) et ses élèves des macérations d'organes. Or, on le sait, nous avons contribué avec la collaboration d'OECHSLIN à le démontrer, la vaso-dilatine est un mélange de sécrétine et d'une substance de constitution chimique inconnue, que nous avons désignée sous le nom de *Dépressine* (5). Cette « dépressine », nous n'en connaissons pas encore la constitution chimique, malgré des recherches déjà longues ; en tout cas, nous ne saurions assimiler cette substance isolée de la muqueuse duodéno-jéjunale avec la substance dépressive de la thyroïde. On a voulu faire l'identification de la substance dépressive renfermée dans les extraits d'organes avec l'*imidazolyléthylamine* que BARGER et DALE auraient isolé de l'intestin. Une telle généralisation ne nous paraît pas possible ; la conclusion de BARGER et DALE n'étant pas encore acquise définitivement, à notre avis.

(1) BUSQUET et PACHON. — *C. R. Soc. Biol.*, vol. XLVII, p. 218, 17 juillet 1909.

(2) L. LAUNOY. — *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1913, fasc. 2, 15 mars 1913, pp. 280 et 312.

(3) G. SCHAEFFER. — *Biologie Médicale*, septième année, 1909, p. 309.

(4) POPIELSKI. — *Arch. f. die gesammte Physiol.*, t. CL, 1913.

(5) L. LAUNOY et K. OECHSLIN. — *C. R. Acad. Sc.*, vol. 156, p. 962, 1913 et *C. R. Soc. Biol.*, janvier 1914.

En résumé, on ne connaît pas la constitution chimique de la substance qui dans les extraits thyroïdiens détermine la baisse de pression sanguine, lorsque ces extraits sont injectés par voie veineuse ; ce qui est certain c'est que cette action n'est pas due à la choline ; en dehors des faits si probants apportés par BUSQUET et PACHON, MODRAKOWSKI et nos expériences personnelles, inédites, nous trouvons notre manière de voir appuyée par les expériences de VINCENT et OSBORNE (1).

Au surplus, il n'est pas sans intérêt de rappeler que LIVON (2) observa de l'hypertension consécutive à l'injection d'extrait thyroïdien, cette hypertension coïncidant avec un ralentissement cardiaque. L'action hypertensive de l'extrait thyroïdien ne peut être considérée, d'après les auteurs, que comme accidentelle. Des expériences de LIVON nous pouvons rapprocher les recherches de FARINI et VIDONI (3) qui ont récemment observé les faits suivants : abaissement de pression artérielle par injection d'extrait thyroïdien et de thyroïdine, vaso-constriction par circulation de ces mêmes substances dans un organe isolé.

La même action dépressive sur la pression sanguine s'observe également quand, au lieu d'extraits glandulaires ou de thyroïdine, on injecte, comme l'a fait SCHOENDORFF (4) des extraits de goitre de Basedow ou de goitre parenchymateux, ou, ainsi que l'ont réalisé KRAUS et FRIEDENTHAL (5), du suc frais de glande thyroïde. CALDWELL (6) a observé également une dépression temporaire après injection de suc de presse de glandes thyroïdes de chiens à des animaux de même espèce. Les expériences de CALDWELL nous renseignent également sur le peu de toxicité de ces suc de presse puisqu'un petit chien de 7 kilos a pu recevoir en trois fois (25 juin, 7 juillet et 11 juillet) le suc de presse extrait de 120 thyroïdes sans perdre de poids à la suite des deux premières injections ; il succomba seulement à la troisième et cette issue fatale relèverait selon CALDWELL non d'une intoxication vraie, mais d'un phénomène d'anaphylaxie.

L'action exercée par les extraits d'organes sur le rythme du cœur et l'amplitude des battements cardiaques est variable ; les résultats les plus intéressants sont ceux obtenus par l'injection d'iodothyline ou d'iodothyroglobuline (DE CYON et OSWALD).

(1) OSBORNE et VINCENT. — *Journal of. Physiol.*, vol. 25, 1900, n° 4.

(2) LIVON. — *C. R. Soc. Biol.*, 1898, p. 98.

(3) FARINI et VIDONI. — *Arch. Ital. de Biol.*, vol. LII, 1909, p. 44.

(4) SCHOENDORFF. — *Archiv. f. exp. Pathol. und Pharmacol.*, LX, 1909, p. 390.

(5) KRAUS et FRIEDENTHAL. — *Berl. Klin. Woch.*, 21 sept. 1908, p. 1709.

(6) CALDWELL. — *Amer. Journal of Physiol.*, vol. 30, 1912, p. 42.

b) ACTION DE L'IODOTHYRINE.

En injectant de l'iodothyline, DE CYON et OSWALD observèrent une chute de pression artérielle accompagnée de renforcement et de ralentissement des battements du cœur ; ces phénomènes n'étaient pas influencés par la section des vagues ni par la paralysie de ces nerfs par l'atropine, DE CYON et OSWALD concluent à une action sur les centres dépresseurs intracardiaques (1). BARBERA (2) obtient également avec des extraits thyroïdiens et l'iodothyline une chute de pression et de ralentissement cardiaque.

L'action de l'iodothyline est discutée. Aux expériences de DE CYON et OSWALD, de BARBERA, s'opposent celles de KOBERT, VAMOSSY et VAS (3), VON FENYVESSY (4), KRAUS et FRIEDENTHAL (5), VON FURTH et SCHWARZ (6) qui, chez le chien et le lapin, n'obtiennent rien de caractéristique. VON FURTH et SCHWARZ injectaient à un chien de 7 kilos, de 2 à 5 centimètres cubes d'une solution d'iodothyline à 5 %, sans obtenir aucune action sur le cœur ni sur la pression, qu'ils aient ou non sectionné le vague, qu'ils aient ou non atropinisé (chien et lapin).

Les mêmes contradictions se retrouvent quand il s'agit de définir l'action exercée par l'iodothyline sur l'*excitabilité des terminaisons du vague*.

DE CYON (7) attribue à l'iodothyline une influence marquée sur l'excitabilité des terminaisons du vague, excitabilité qui serait *augmentée* par cette substance, en même temps qu'elle agirait comme antagoniste de l'atropine ; l'iodothyline faisant récupérer au vague son excitabilité qu'une injection préalable d'atropine aurait abolie.

Contre cette conclusion, HARNACK (8) fait remarquer que même avec des doses d'atropine plus élevées que celles employées par DE CYON la paralysie du vague peut n'être que passagère, et l'injection d'une seconde substance à des animaux atropinisés peut faire

(1) DE CYON et OSWALD. — *Pflügers Archiv.*, 1901, p. 199.

(2) BARBERA. — *Pflügers Archiv.*, 1900, p. 312.

(3) VAMOSSY et VAS. — *Munch. Med. Woch.*, 1897, p. 667.

(4) VON FENYVESSY. — *Wien. Klin. Woch.*, 1900, p. 125.

(5) KRAUS et FRIEDENTHAL. — *Verh. d. Kongr. f. inn. Medez.*, 1906, p. 23.

(6) VON FURTH et SCHWARZ. — *Pflüger's Archiv.*, 1908, p. 113.

(7) DE CYON. — *Pflüger's Archiv.*, vol. LXX, 1898, p. 161 et p. 511 ; vol. LXXIII, 1898, p. 43.

(8) HARNACK. — *Centralb. f. Physiol.*, 1898, p. 291.

croire à un apparent antagonisme. FENYVESSY parle dans le même sens, ainsi qu'ISAAC et VON DEN VELDEN en ce qui concerne le lapin, mais ces derniers confirment les résultats de DE CYON pour le chat (1).

Par contre BORUTTAU (2) confirme absolument DE CYON : l'iodothyryne rend les terminaisons du vague *hyperexcitables* et cette substance agit comme antagoniste de l'atropine.

A cette théorie se rangent OCANA (3), BESMERETNY (4), KRAUS et FRIEDENTHAL ; sur le lapin von FURTH et SCHWARZ n'ont observé aucune action sensible.

D'aussi sensibles divergences séparent les expérimentateurs quand il s'agit d'apprécier l'action de l'iodothyryne sur le nerf dépresseur. Pour DE CYON l'iodothyryne augmente l'excitabilité du dépresseur, l'iodothyryne et l'iodothyréoglobuline exerçant une action de même ordre, comme le confirme CORONEDI (5). Celui-ci trouve même que la thyroïdectomie est suivie d'une parésie du dépresseur, un traitement à l'iodothyryne aboutissant à un retour partiel de l'excitabilité de ce nerf (expérience sur le lapin). Von FURTH et SCHWARZ nient cette action. Après injection d'iodothyryne le dépresseur n'est pas hyperexcitable ; au contraire, il serait plutôt moins excitable (après de multiples excitations) ; faisons remarquer que VON FURTH et SCHWARZ donnent des doses d'iodothyryne plus fortes (calculées en iode) que celles injectées par DE CYON.

Aucune conclusion ne s'impose donc définitivement quant au sens de l'action exercée par l'iodothyryne sur l'appareil cardio-inhibiteur du cœur. Les résultats contraires observés par les chercheurs sont difficilement explicables ; il paraît pourtant résulter de ces travaux que les conclusions de DE CYON sont valables, partiellement du moins, quand on s'adresse au chat, dans l'expérimentation. Il résulte en effet des travaux d'ISAAC et VON DEN VELDEN que l'appareil de circulation du chat réagit d'une manière particulièrement sensible à l'iodothyryne ; cette extraordinaire sensibilité du chat est confirmée par VON FURTH et SCHWARZ, peu enclins cepen-

(1) ISAAC et VON DEN VELDEN. — *Verhand. Kongr. Inn. Méd.*, 1907, p. 307.

(2) BORUTTAU. — *Pflüger's Archiv.*, 78, p. 127.

(3) OCANA. — *Congr. Int. Physiol.*, Turin, 1902.

(4) BESMERETNY. — *Zeitsch. f. Biol.*, vol. LVII, 1906, p. 418.

(5) CORONEDI. — *Arch. Ital. de Biol.*, LVII. 1912, p. 263. Dans ce dernier mémoire l'auteur estime que la doctrine de DE CYON qui attribue essentiellement à la thyroïde une fonction spécifique en rapport étroit avec l'activité normale de l'appareil nerveux cardio-régulateur considéré dans son ensemble, paraît de plus en plus s'appuyer sur des bases solides. (Voir la suite de notre chapitre : Exp. d'ASHER.)

dant à se ranger aux côtés de DE CYON. Leurs résultats sont donc d'un intérêt tout particulier. VON FURTH et SCHWARZ injectent à, un chat de 3 kilogrammes environ, une quantité d'iodothyline (solubilisée dans CO^3HNa à 1%) correspondant à 0,27-0,45 milligrammes d'iode ; quelques secondes après l'injection on observe : chute de pression et apparition de pulsations amples et ralenties. ISAAC et VON DEN VELDEN attribuent ces phénomènes à l'action sur le vague, c'est ce qui résultait dans leur cas de l'action négative de l'iodothyline après section de la dixième paire. Pour VON FURTH et SCHWARZ qui confirment l'action quand le vague est présent, ce nerf n'est pas seul en cause, parce que, après section des X, l'effet se reproduit ; il se produit également après paralysie des vagues par l'atropine, et il n'y a donc pas d'antagonisme entre iodothyline et atropine. Donc chez le chat l'iodothyline serait bien *vagotrope*, mais son action ne s'exerce pas sur les terminaisons du vague, l'action exercée par l'iodothyline sur le rythme cardiaque est une action centrale.

L'hypotension consécutive à l'injection d'iodothyline se produit encore après section de la moelle cervicale, après section des vagues, après nicotinisation, ce qui supprime l'action sympathique ; (procédé de LENGLEY). Cette chute de pression ne s'accompagne pas de vaso-dilatation périphérique comme on le voit par des recherches oncométriques, elle est donc sous la dépendance directe du cœur, l'iodothyline agit donc comme poison du myocarde.

Ajoutons que pour FARINI et VIDONI la chute de pression serait liée, au contraire, à une vaso-dilatation vasculaire active, elle-même sous la dépendance d'une augmentation d'excitabilité des nerfs et des centres vaso-dilatateurs. Pour ceux-ci la thyroïdine aurait donc une action vaso-constrictrice locale (étude des organes isolés) et vaso-dilatatrice générale.

Si nous nous en tenons aux conclusions de VON FURTH et SCHWARZ dont le mémoire est un modèle d'analyse physiologique des phénomènes circulatoires produits par un poison, l'iodothyline agirait en résumé :

Sur le *pouls*, par l'excitation des centres du vague ;

Sur la *pression*, par action directe sur le cœur.

Ces phénomènes étant surtout bien observés sur le chat ; cette double action ne serait d'ailleurs aucunement spécifique de l'iodothyline ; les mêmes résultats s'obtiennent, sur l'appareil circulatoire, quand on injecte de la sérumalbumine iodée ; la tyrosine iodée, la phénylalanine, l'histidine et le tryptophane sont sans action. Le fait que l'albumine iodée et le produit mélanoidique obtenu par

hydrolyse chlorhydrique de cette substance agissent d'une façon tout à fait analogue à l'iodothyline d'une part, et d'autre part au corps mélanoidique résultant de l'hydrolyse HCl de l'iodothyline est suffisant à faire rejeter l'opinion de MAGNUS-LÉVY (1) pour qui l'action exercée par l'iodothyline sur l'appareil circulatoire serait spécifique de ce produit.

En concluant ce paragraphe nous appelons spécialement l'attention sur les résultats très intéressants obtenus cette année même par CYTOWITZ.

Partant de l'idée que nous formulions nous-mêmes au début de ce chapitre, à savoir que les recherches effectuées avec les extraits thyroïdiens, aussi bien qu'avec les prétendues substances actives de la sécrétion thyroïdienne, sont peu convaincantes, quels qu'en soient les résultats, nous avons dit pourquoi, CYTOWITZ (2) injecte à un chien le sang veineux thyroïdien d'un autre chien. Il observe alors, non pas de la dépression sanguine, comme avec l'extrait ou l'iodothyline, mais de l'hypertension. L'excitation de la glande provoquerait le même phénomène. Si ces résultats sont vérifiés, et si le sang veineux d'une autre glande ne produit pas une action semblable, les recherches de CYTOWITZ confirmeraient donc les résultats de LIVON. Signalons que CYTOWITZ sous-entend que le passage de la sécrétion thyroïdienne dans la circulation se ferait — partiellement au moins — par le système veineux et non pas exclusivement par la voie lymphatique.

Antagonisme entre l'Iodothyline et l'Atropine

Un point sur lequel aucune lumière définitive n'a été jetée, c'est celui de l'antagonisme entre l'iodothyline et l'atropine. Nous ne reviendrons pas sur la discussion ayant eu lieu entre DE CYON et ses contradicteurs. Nous savons que pour DE CYON l'iodothyline détermine de l'hyperexcitabilité du vague et s'oppose à la paralysie de ce nerf, auquel elle fait récupérer son excitabilité normale quand on l'a préalablement paralysé par l'atropine.

La question de l'antagonisme entre les deux substances qui nous occupent a été remise à l'ordre du jour, par des procédés tout

(1) MAGNUS-LÉVY. — *Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsel*, 1907, vol. II, p. 338,

(2) CYTOWITZ. — *Anz. Akad. Krakau.*, Abt B, 1913, p. 1126.

différents d'ailleurs, à la suite de recherches de FLEISCHMANN (1) sur l'action anti-atropinique du sang de lapin.

MELTZNER (2) a confirmé ce fait et ajoute de plus que, pour une concentration suffisante de sérum, l'action mydriatique de l'atropine, observée sur la pupille d'homme ou de grenouille, peut disparaître.

MELTZNER ajoute qu'il n'y a aucune relation de cause à effet entre les variations du pouvoir anti-atropinique du sérum et l'état d'hypertrophie thyroïdienne, que cet état soit admis par la simple observation du volume du corps thyroïde ou par l'examen, plus probant, de la structure anatomique de cet organe. Reprenant avec HEDINGER (3) l'étude de l'activité anti-atropinique du sérum, faite sur des lapins goitreux (histologiquement) provenant de Bâle et sur des lapins normaux, MELTZNER conclut que, dans certains cas, pour des glandes de structure morphologique identique, le pouvoir antiatropinique du sérum des animaux qui en étaient porteurs peut être très différent. Par exemple un centimètre cube du sérum d'un lapin (n° 4 des protocoles expérimentaux) ajouté à 0gr.002 d'atropine peut, après un contact de deux heures, rendre tout à fait inactive l'action de l'atropine (observée sur la pupille comme test), et presque insensible l'action paralysante sur le vague. Par contre 1 centimètre cube du sérum de lapin n° 2, dont la thyroïde est histologiquement comparable à celle du lapin n° 4, n'inhibe aucunement, même après quatorze heures de contact, l'action mydriatique ou paralysante sur le vague, d'1/40^e de milligramme d'atropine.

En ce qui concerne particulièrement les thyroïdes goitreuses, alors que FLEISCHMANN prétend que seul le sérum des animaux à grosse thyroïde possède un haut pouvoir anti-atropinique, ce qui confirmerait les vues de DE CYON, MELTZNER s'oppose à cette conclusion, il n'observe aucune modification de l'activité anti-atropinique du sérum après thyroïdectomie ou après hyperthyroïdisation. Le prétendu antagonisme entre la thyroïde ou l'iodothyridine et l'atropine, paraît donc résolu — jusqu'à nouvel ordre — par la négative.

(1) FLEISCHMANN. — *Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol.*, vol. LXII, 1910, p. 518.

(2) MELTZNER. — *Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol.*, vol. LXVIII, 1912, p. 110.

(3) MELTZNER et HEDINGER. — *Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol.*, vol. LXIX. 1912, p. 272.

c) ACTION DE L'EXCITATION
DES NERFS LARYNGÉS

D'après ASHER et FLACK on pourrait démontrer : *a)* que la glande thyroïde a réellement une sécrétion interne, et *b)* que l'activité sécrétoire est sous la dépendance des nerfs laryngés supérieur et inférieur. Si les résultats d'ASHER et FLACK sont prouvés ils sont d'un gros intérêt. D'une façon générale on convient que l'activité thyroïdienne est mise en branle par l'apport, par voie sanguine, de produits spéciaux. L'action sécrétoire dans cette conception relèverait d'hormones spéciales, et, dans ces conditions, échapperait en quelque sorte au système nerveux. D'après ASHER et FLACK l'activité thyroïdienne, tout en pouvant être conditionnée par ces hormones, n'en serait pas moins sous le contrôle prépondérant de nerfs sécréteurs, comme le sont par exemple les glandes salivaires, et ces nerfs sécréteurs seraient les nerfs laryngés supérieur et inférieur.

La démonstration de l'action sécrétoire d'un nerf, quand il s'agit de la thyroïde, n'est pas aisée à rendre évidente, puisque comme nous le savons, aucune base véritable n'est offerte à l'expérimentateur, sur laquelle reposer sa démonstration. ASHER et FLACK estiment toutefois que l'on peut prendre comme critères d'une telle démonstration les deux faits suivants :

Les substances d'origine thyroïdienne augmentent l'excitabilité du nerf dépresseur (DE CYON).

Les substances thyroïdiennes modifient l'action hypertensive de l'adrénaline (KRAUS et FRIEDENTHAL).

Si l'excitation d'un nerf produit une hypersécrétion glandulaire, l'excitabilité du nerf dépresseur augmentera pendant ce temps ; et de même l'action de l'adrénaline injectée pendant l'excitation du nerf sécréteur, sera modifiée. Quand on excite le laryngé (supérieur ou inférieur) on n'observe aucune action sur la pression sanguine, ni sur le nombre des pulsations, mais on observe de la vasodilatation (HALLION et FR. FRANCK). Cette vasodilatation serait surtout prononcée pour le laryngé supérieur (Voir Nerfs de la thyroïde). Or, l'excitation simultanée du dépresseur et du laryngé produit une chute de pression beaucoup plus considérable que lorsque le dépresseur est excité seul ; ceci, pour ASHER et son collaborateur, signifie que l'excitation du laryngé détermine de l'hyper-

secrétion thyroïdienne, donc passage dans la circulation de substances actives et réaction de celles-ci sur le centre bulbaire du dépresseur qui devient hyperexcitable. Faisons remarquer qu'HALLION et FRANCK ont observé par l'excitation du laryngé supérieur seul (chez le chien curarisé) un abaissement lent et progressif de la pression artérielle qu'ils attribuent à la mise en jeu de la sensibilité récurrente.

Pour ASHER et FLACK le laryngé supérieur contiendrait à la fois des filets vaso-moteurs et des filets sécréteurs.

Comme contre-partie de cette expérience, ASHER et FLACK démontrent que chez les animaux (lapins) thyroïdectomisés, l'excitation électrique du laryngé n'augmente pas l'excitabilité du dépresseur.

Expérimentant avec l'*iodothyryne*, ils observent que cette substance n'augmente pas l'excitabilité du nerf de DE CYON, donc, disent-ils, *l'iodothyryne n'est pas le principe actif de la glande thyroïde*; au contraire, en injectant des extraits de thyroïde, ils observent cette hyperexcitabilité.

Il est curieux de voir qu'ASHER et FLACK en prenant comme critère de la sécrétion, un phénomène démontré par DE CYON, avec l'*iodothyryne*, ne confirment pas, en opérant avec cette substance l'opinion de DE CYON. En d'autres termes, DE CYON croit démontrer que l'*iodothyryne* augmente l'hyperexcitabilité du dépresseur et il tient pour acquis que l'*iodothyryne* est le principe actif de la glande; d'autre part ASHER et FLACK prennent comme critère de leurs recherches cette hyperexcitabilité du dépresseur, mais ils ne peuvent confirmer les résultats de DE CYON, avec l'*iodothyryne*. Une telle divergence dans les résultats autorise difficilement ASHER et FLACK à donner à leurs recherches toute l'importance qu'ils leur attribuent. Cette divergence, les expérimentateurs de Berne croient pouvoir l'expliquer : soit par la différence des *iodothyrynes* employées, soit à l'impureté de celles-ci, soit enfin au trop petit nombre d'expériences réalisées par eux. D'ailleurs, à leur avis, les protocoles expérimentaux publiés par DE CYON sont très criticables, ils lui reprochent, avec raison, de n'avoir pas donné d'indications sur la durée des excitations du nerf après injection d'*iodothyryne*, et aussi d'avoir mis en œuvre des courants d'une intensité vraiment exagérée. De ceci il résulterait que si DE CYON a vu l'excitabilité du dépresseur augmenter après l'injection d'*iodothyryne*, cette hyperexcitabilité est inconstante, dans ces conditions, tandis que lorsqu'on excite simultanément, laryngé et dépresseur, l'hyperexcitabilité de ce dernier est constamment vérifiée.

Aussi, ASHER et FLACK n'hésitent-ils pas à dire que pour la première fois, grâce à leurs recherches, on fait la preuve que la glande thyroïde est une glande à sécrétion interne ; celle-ci jouant un rôle des plus manifestes dans la Régulation de la Circulation.

Dans une nouvelle étude en collaboration avec VON RODT, ASHER (1) confirme que les extraits thyroïdiens augmentent l'excitabilité du vague et celle du déresseur. Déjà il avait vu avec FLACK qu'ils augmentaient l'excitabilité du sympathique cervical, il ajoute avec RODT qu'ils augmentent l'excitabilité du splanchnique.

En dehors donc de son rôle sur la régulation circulatoire, la thyroïde agirait, indirectement, sur les conditions de fonctionnement du système nerveux autonome et sympathique.

d) ACTION DES EXTRAITS PARATHYROÏDIENS

D'après BECCARI (2), les extraits de parathyroïdes administrés par voie veineuse au lapin produisent sur l'appareil circulatoire des effets extrêmement semblables à ceux de l'iodothyline (?) et des extraits thyroïdiens : augmentation de l'excitabilité des nerfs vague et déresseur et de l'appareil vaso-moteur ; cette action serait particulièrement manifeste chez les animaux thyro-parathyroïdectomisés dont les nerfs pneumogastriques et déresseurs sont moins excitables.

2° ACTION DE LA THYROÏDE

SUR LE MÉTABOLISME

ACTION SUR LE MÉTABOLISME DES GRAISSES ET DES SUBSTANCES AZOTÉES.

Les expérimentateurs sont d'accord pour reconnaître que l'addition d'une petite quantité de thyroïde à l'alimentation des jeunes animaux favorise leur développement. Pour ne citer qu'un travail assez récent, SCHAFER (3) a vu que l'ingestion d'une faible proportion de tissu thyroïdien aux aliments cause tout d'abord une augmentation d'appétit, spécialement chez les tout jeunes animaux.

(1) ASHER et VON RODT. — *Centralb. für. Physiol.*, XXVI, 1912, p. 223.

(2) BECCARI. — *Centralb. für Physiologie.*, 1912, p. 164.

(3) SCHAFER E.-A. — *The Quart. Journ. of exp. Physiol.*, 1912, p. 203.

On note une accélération de leur croissance et une rétention, en excès, d'azote dans l'organisme. En même temps, le métabolisme azoté est fortement accru, les excréta contiennent plus d'azote que dans la normale, l'azote urinaire surtout est nettement plus élevé; il en est de même de l'excrétion du phosphore, de la chaux et de la magnésie. En somme, métabolisme activé; cette conclusion est applicable aux deux sexes.

Depuis longtemps, on savait qu'au cours de l'administration de thyroïde une exagération marquée du processus oxydatif a lieu. Les recherches de MAGNUS-LÉVY (1), STUVE, FEHRING et THIELE (2) avaient montré que sous l'influence de l'alimentation thyroïdienne, l'oxygène absorbé est en plus grande quantité, l'acide carbonique éliminé étant consécutivement en plus forte proportion. C'est ainsi que MAGNUS-LÉVY, étudiant l'effet de la thyroïde et de l'iodothyryne chez un myxœdémateux note une augmentation de 80 % dans le taux d'oxygène absorbé, sous l'action de la thyroïde, et de 43 % sous celle de l'iodothyryne.

Un peu plus tard on s'aperçut que l'administration de la thyroïde détermine une diminution marquée du poids corporel, ce qui coïncide avec l'intensité des processus oxydatifs intra-organiques des individus en état d'hyperthyroïdisation; expérimentalement, la contre-épreuve montre que chez les animaux éthyroïdés les processus d'oxydation sont abaissés, comme il paraît résulter des recherches de JUSCHTSCHENKO (3). A quoi tient l'amaigrissement déterminé par l'ingestion de thyroïde, résulte-t-il d'une plus grande consommation de tissu protéique ou d'une plus grande consommation des graisses? Les recherches entreprises pour élucider ce problème sont nombreuses. ORD et WITHE (4), MENDEL (5), NAPIER (6), VERMEHREN (7), DENNIG (8), BLEITBREU et WENDELSTADT (9), BÜRGER (10), ROOS (11), ZUM BUSCH, DINKLER (12), GEORGIEWSKY,

(1) MAGNUS-LÉVY. — *Berl. Klin. Woch.*, 1895, n° 31, et *Deutsch. med. Woch.*, 1896, n° 31.

(2) FEHRING et THIELE. — *Zeitsch. f. Klin. Méd.*, XXX, 1896, p. 41.

(3) JUSCHTSCHENKO. — *Arch. Sc. Biol. de Saint-Petersbourg*, tome XV, nos 3 et 4, p. 173. et *Zeitsch. f. Physiol. Ch.*, vol. LXXV, 1911, p. 141.

(4) ORD et WHITE. — *Brit. Med. Journal*, II, p. 217, 1893.

(5) MENDEL. — *Deutsch. med. Woch.*, 1895, n° 42.

(6) NAPIER. — *Lancet*, 1893, p. 305.

(7) VERMEHREN. — *Deutsch., med. Woch.*, 1893, nos 11 et 41.

(8) DENNIG. — *Munch. med. Woch.*, 1895, n° 22.

(9) BLEITBREU et WENDELSTADT. — *Deutsch. med. Woch.*, 1895, n° 22.

(10) BÜRGER. — *Inaug. Dissertat. Halle*, 1895.

(11) ROOS. — *Zeitsch. f. Physiol. Ch.*, XXXI, p. 19;

(12) DINKLER. — *Munch. med. Woch.*, 1896, n° 22.

etc., démontrent qu'une notable augmentation de l'excrétion azotée, accompagnée de perte de poids et de polyurie suit l'administration de la thyroïde. Pour BLEITBREU et WENDELSTADT, un sixième environ de la perte de poids est due à la décomposition de la matière protéique; des résultats analogues sont obtenus par GLUZINSKI et LEMBERGER (1); par ailleurs SCHIFF (2) estime que l'excrétion phosphorée est beaucoup plus importante que l'excrétion azotée.

D'autre part certains expérimentateurs : FRITZ VOIT (3) et VER ECKE (4), NICOLAÏ, SCHIÖDTE (5) attribuent la perte de poids entièrement à l'influence de la thyroïde *sur la graisse* et ils sont d'avis que l'augmentation d'excrétion azotée et la polyurie ne jouent aucun rôle dans la perte de poids suivant le régime thyroïdien.

Il n'en est pas moins vrai qu'il est impossible de ne pas conclure de ces premiers travaux qu'une intime relation existe entre la glande thyroïde et le métabolisme azoté.

Les plus complètes recherches sur ce sujet sont celles de SCHÖENDORFF (6) et il nous paraît utile de nous arrêter un peu sur cette étude. SCHÖENDORFF expérimentait sur une chienne, conservée au laboratoire à un régime fixe, très régulier, de telle sorte que l'apport azoté était égal à l'excrétion d'azote. Quand cet état d'équilibre fut bien instauré on donna alors des thyroïdes.

Du tableau exprimant le poids du corps et la balance d'azote il résulte que pendant les huit premiers jours il y a *déficit* d'azote, puis après ce temps il y a *rétenion* d'azote, l'excrétion était inférieure à l'ingestion; un peu plus tard, vingt-trois jours après le début des recherches, on trouve dans la balance des taux d'azote ingérés et éliminés seulement — 2^g.83. SCHÖENDORFF trouve que l'excrétion d'azote n'augmente que lorsque déjà l'animal a subi une considérable perte de poids, due au fait qu'il a déjà consommé ses réserves graisseuses, et alors seulement il commence à utiliser la matériel protéique de sa propre substance pour satisfaire à cette augmentation des échanges déterminée par la thyroïde.

Pour SCHÖENDORFF l'administration de thyroïde n'a pas d'influence *directe* sur l'excrétion de l'azote. L'initiale augmentation de l'excré-

(1) GLUZINSKI et LEMBERGER. — *Centralb. f. inn. Med.*, XVIII, n° 4, p. 89

(2) SCHIFF. — *Zeitsch. f. Klin. Med.*, XXXII, supplément, p. 284.

(3) VOIT. — *Zeitsch. für Biologie.*, XXXV, 1897, p. 116.

(4) VER ECKE. — *Archiv. Int. de Pharmacodyn.*, IV, p. 81.

(5) N. SCHIÖDTE. — *Maly's Jahrb.*, XXIX, 1899, p. 431.

(6) SCHÖENDORFF. — *Pflüger's Archiv.*, LXVII, 1897, p. 395.

tion azotée est due seulement à la polyurie, elle est la conséquence de l'élimination de corps azotés extractifs, déjà présents dans l'organisme.

Dans le but de contrôler la théorie de SCHÖNDORFF, SCHRYVER a recherché comment se faisait l'autolyse du foie d'animaux alimentés avec la thyroïde, en comparaison de l'autolyse du foie d'animaux normaux. Il résulte de ces recherches que le foie des animaux recevant de la thyroïde s'autolyse ou plus rapidement ou moins rapidement, suivant le cas, que le foie d'animaux normaux. Quand l'alimentation avec thyroïde surajoutée a duré moins de sept jours, le foie s'autolyse très vite ; quand l'ingestion de thyroïde a été suivie pendant sept jours et plus, le foie s'autolyse moins vite. Comment expliquer ces faits ? SCHRYVER estime, contrairement à SCHÖNDORFF, que la thyroïde exerce bien une action spécifique sur les protéines des tissus ; mais toutefois ses résultats ne vont pas absolument contre la théorie de SCHÖNDORFF ; ils peuvent se concilier avec cette dernière en admettant que l'action de la thyroïde ne s'exerce que sur une partie du bioplasma et que, après l'élimination de certains groupes spécifiques, qui, dans les conditions normales sont rapidement éliminés par autolyse, le tissu hépatique acquiert alors une grande stabilité. Cette interprétation permet en effet de rapprocher, dans une seule conclusion, des résultats en apparence contradictoires (1).

On conçoit que dans ces recherches de métabolisme, la question de l'influence de l'iode de la substance thyroïdienne se soit également posée. Pour ROOS (2) l'influence exercée par la thyroïde sur le métabolisme azoté est proportionnelle à sa valeur en iode ; plus le tissu est riche en iode, plus son influence sur le métabolisme azoté, qu'il accélère, est démonstrative. OSWALD (3), MARINE et WILLIAMS (4) concourent à faire accepter cette vue, leurs expériences en confirment le bien fondé.

Si nous nous rappelons combien peu nous sommes autorisés à établir une relation entre l'action des soi-disantes substances spécifiques de la thyroïde et les fonctions de la thyroïde elle-même, ainsi qu'entre la richesse en iode d'une thyroïde et la valeur physiologique de cette glande, nous enregistrons ces derniers résultats de la manière dubitative qui convient. Toutefois, il reste acquis que

(1) SCHRYVER. — *The Journal of Physiol.*, XXXII, 1905, p. 159.

(2) ROOS. — *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, XXVIII, 1899, p. 49.

(3) OSWALD. — *Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol.*, II. 1902, p. 555 ; et *Zeitsch. f. physiol. ch.*, XXVII, 1899, p. 14.

(4) Cités par M. PARHON.

la thyroïde exerce nettement une action accélératrice sur le métabolisme de l'azote et que, en quelque sorte cette action est peut-être parallèle à la teneur en iode. En résumé, la thyroïde exerce une action stimulante sur le catabolisme cellulaire.

ACTION SUR LE MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE

Le rôle de la thyroïde dans le métabolisme des hydrates de carbone n'est pas encore bien établi. Les faits expérimentaux sont rares, les faits cliniques sont imprécis.

Parmi les cliniciens, SOUQUES et MARINESCO, PITRES, LANNOIS, LUDWIG et KRAUS, CHVOSTEK, BETTMANN, etc., ont trouvé de la glycosurie dans la maladie de BASEDOW; VAN NOORDEN, chez 17 obèses soumis au traitement thyroïdien, a constaté cinq fois la glycosurie.

D'autre part, KNOEPFMELMACHER et HIRSCH ont constaté que l'athyrôidisme augmente la tolérance pour le sucre.

Par contre, PARISOT, dans quatre cas d'insuffisance thyroïdienne, voit la capacité de l'assimilation pour le glucose d'abord affaiblie, augmenter ensuite notablement sous l'influence du traitement thyroïdien. STABEL et MARVIN ne constatent pas de glycosurie sous l'influence du traitement thyroïdien, même intensif.

Dans le même cadre de faits se rangent les observations de BLACHSTEIN, CLAISSE, JORDON, BRANTHOMME, LÉPINE qui ont obtenu une amélioration manifeste du diabète chez plusieurs sujets soumis au traitement thyroïdien.

Du point de vue expérimental, les recherches les plus récentes sont celles de M^{me} PARHON (1). En expérimentant sur des lapins auxquels elle donnait quotidiennement 0^{gr},10 de thyroïde sèche par jour, pendant quinze jours, et chez lesquels elle dosait ensuite le glycogène hépatique et musculaire, cette expérimentatrice observa que sous l'influence du traitement thyroïdien, le glycogène hépatique diminue d'une façon remarquable. En effet, chez des lapins hyperthyroïdisés le *glycogène du foie*, considéré par kilogramme d'animal est six fois plus faible que chez les témoins ; par contre le glycogène musculaire ne subit qu'une variation insignifiante.

(1) PARHON (M^{me}). — *Journ de Physiol. et de Pathologie gén.*, fasc. 1, vol XV, 1913, p. 75.

A quoi tient cette diminution du glycogène hépatique? M^{me} PARHON examine un certain nombre d'hypothèses. Il pourrait se faire que le sucre apporté par la veine porte ne soit plus retenu dans le foie sous forme de glycogène et qu'il passe tel quel dans le sang ; mais dans ce cas, on aurait dû avoir de la glycosurie ; or, il n'y avait jamais de sucre dans l'urine des lapins. Il faut donc admettre que la thyroïde stimule la fonction glycémique du sang. Mais alors que devient le glucose formé en excès. Pour M^{me} PARHON il doit être utilisé parce que l'état de suractivité musculaire des animaux hyperthyroïdés doit être soutenu par une consommation plus forte de glucose. Il est donc rationnel d'admettre que le glucose, fourni à l'organisme par le foie, est consommé en partie par les muscles pour faire face aux dépenses énergétiques, et l'excès est déposé dans ces mêmes organes sous la forme de glycogène ; ainsi s'explique la non diminution du glycogène musculaire.

ACTION SUR LES ÉCHANGES DES SELS

Pour FALTA, BOLAFFIO et TEDESCO les animaux alimentés avec de la thyroïde présentent une forte élévation du rapport N : P²O⁵ lequel résulte d'une augmentation de l'N éliminé et d'une diminution du phosphore urinaire ; mais il a été également constaté une forte déperdition phosphorée par le tube digestif et d'une façon générale sous forme de sel calcique (SCHOLZ).

Par ailleurs BIRCHER (1) a vu que l'administration de petites quantités de thyroïde accélère la croissance des os, même chez l'individu normal ; c'est là d'ailleurs un fait bien connu depuis les recherches de MURRAY, MORIN, TELFORD, SMITH, MELTZER, BALLETT, BRISSAUD, MARIE, RÉGIS, BOURNEVILLE, BOULLENGER, etc. (2).

(1) BIRCHER. — *Arch. f. Klin. Chir.*, XCI, 1890, p. 554.

(2) BOULLENGER. — *Thèse de Méd.*, Paris 1896, édit. *Progrès Médical*.

3° ACTION DE L'APPAREIL THYROÏDIEN SUR LES PHÉNOMÈNES D'IMMUNITÉ

Il est de notoriété courante que les myxœdémateux, les hypothyroïdés sont plus sujets que les autres individus aux infections intercurrentes. Chez les chiens thyro-parathyroïdectomisés on a signalé depuis longtemps, les conjonctivites, les suppurations nasales, etc. Cela est vrai chez les animaux auxquels on a fait subir la thyro-parathyroïdectomie totale ; chez ceux auxquels on a seulement enlevé les thyroïdes, les suppurations oculaires ou nasales, les affections bronchiques (quand les récurrents n'ont pas été altérés) ne s'observent pas, comme je l'ai récemment encore vu chez deux chiens éthyroïdés, dont l'un a été sacrifié six semaines après l'opération en parfait état et dont le second, encore vivant, ne présente et n'a jamais présenté aucune suppuration oculo-nasale. Actuellement, 16 mars 1914, ce chien est en état de cachexie thyroïdienne prononcée.

Au point de vue expérimental, la moindre résistance des animaux éthyroïdés aux infections intercurrentes ne repose sur aucune donnée certaine. Contre l'opinion adverse je puis encore citer l'expérience personnelle suivante ; elle concerne trois jeunes lapins auxquels nous avons pratiqué la double thyroïdectomie. Voici la façon dont se sont comportés les thyroïdectomisés et leurs témoins.

Recherches personnelles :

1. *Lapin* 615 gr. — Double parathyroïdectomie, le 5 novembre 1913. Mort le 20 novembre.
2. *Lapin* 580 gr. — Double parathyroïdectomie le 6 novembre 1913. Le 8 décembre cet animal pèse 815 gr.; son poil est court, rude, le squelette crânien est manifestement moins allongé que celui de son témoin, son ventre est boursoufflé, traînant, il prend toutes les apparences d'un myxœdémateux, toutefois il est aussi vif que le témoin.
3. *Lapin* 745 gr. — Double parathyroïdectomie. le 6 novembre 1913. Mort le 7 novembre.
4. *Lapin* 530 gr. — Normal le 6 novembre. Mort le 25 novembre poids de 450 gr.
5. *Lapin* 545 gr. — Normal le 6 novembre, le 8 décembre l'animal pèse 700 gr. ; son poil est brillant, lisse, mais son apparence extérieure est certes moins favorable que celle du lapin n° 2, éthyroïdé.

De cette expérience il résulte que sur cinq animaux reçus le 6 novembre et dont trois sont opérés à cette date, trois ont succombé dans la période qui va du 6 au 24 novembre ; deux sont encore vivants le 8 décembre. Sur les trois qui sont morts, deux étaient éthyroïdés, le troisième était normal. La mort des éthyroïdés s'ex-

plique à la rigueur, mais non pas celle du témoin. Nous devons alors penser que nos animaux étaient déjà malades au moment où nous les avons reçus ; il nous paraît difficile de voir dans ces résultats, il est vrai et je le reconnais très volontiers, trop pauvres en éléments d'appréciation, une plus grande sensibilité de nos animaux éthyroïdés soit à un germe dont ils étaient infectés avant l'opération, soit à une infection épidémique contractée au chenil ; en effet, nos deux survivants étaient placés dans des conditions identiques et cependant l'un de ceux-ci, en voie de myxœdématisation évidente, est très bien portant. Du point de vue expérimental l'hypersensibilité des animaux de laboratoire aux causes d'infection ou leur moindre résistance à une infection déclarée, peut s'observer chez des animaux thyro-parathyroïdectomisés, mais non pas sur des animaux simplement éthyroïdés.

L'affaiblissement des réactions de défense dans le dernier cas ne saurait véritablement surprendre quand on songe à l'état de dépression organique dans laquelle les animaux se trouvent. On ne peut donc vraiment s'étonner quand on constate une diminution des substances bactéricides du sérum de ces animaux ; il nous paraît donc difficile de pouvoir conclure avec certains auteurs qui basent leur opinion sur des recherches faites d'après des animaux en état parathyréoprive, à une fonction particulière de la thyroïde dans l'établissement de l'état d'immunité active.

Les recherches expérimentales ayant contribué à faire admettre la participation effective de la thyroïde dans l'établissement de l'état d'immunité sont celles de M^{lle} FASSIN (1), de STEPANOFF (2), de MARBÉ (3).

En injectant sous la peau des chiens et des lapins des produits thyroïdiens, M^{lle} FASSIN a vu que ces injections étaient rapidement suivies de l'augmentation de la teneur du sérum en alexine ; cette augmentation se constaterait déjà *dix minutes* après l'injection ; elle atteint son maximum dans les vingt-quatre heures. L'administration *per os* de produits thyroïdiens donne des résultats analogues ; enfin chez les animaux thyroïdectomisés on constate une diminution notable de l'alexine hémolytique et bactéricide. S. MARBÉ constate la diminution des pouvoirs opsonique et phagocytaire chez des chiens (thyro-parathyroïdectomisés) et des lapins (thyroïdectomisés) et STÉPANOFF observe chez le lapin soumis au traitement thyroïdien l'augmentation de ce même pouvoir ; en employant

1 (1) FASSIN (M^{lle}). — *C. R. Soc. Biol.*, 20 avril 1907, p. 647.

2 (2) STÉPANOFF. — *Thèse de Médecine*, Paris 1908.

3 (3) MARBÉ. — *C. R. Soc. Biol.*, 20 juin 1908, p. 1113, et 26 juin 1909, p. 1073.

la thyroïdine au lieu d'extrait total, STÉPANOFF observe que l'iodothyryne abaisse l'indice opsonique au lieu de l'élever, comme le fait l'extrait. Cette action de l'extrait thyroïdien serait directe et ne s'exercerait donc pas par l'intermédiaire d'autres organes, les organes hématopoiétiques en particulier.

Nous n'avons pas la prétention de penser que ces différents auteurs n'ont pas bien vu les phénomènes qu'ils signalent, nous le ferons d'autant moins que nous-mêmes avons observé une faible diminution de l'alexine hémolytique du sérum de chiens opérés de thyro-parathyroïdectomie totale et les observations de MARBÉ concernant le sérum de chiens étaient faites avec du sérum que nous lui avions remis ; il ne semble donc pas douteux, qu'il y ait à la suite de thyroïdectomie chez le lapin et de thyro-parathyroïdectomie chez le chien un fléchissement des propriétés bactéricide et hémolytique de l'alexine sanguine. Mais de tels faits sont, si je puis dire, contingents, ils ne sont pas susceptibles, à eux seuls, de faire la preuve d'une participation active des glandes thyroïdes dans les phénomènes d'immunité.

Les recherches suivantes, sont, à notre sens, beaucoup plus adéquates à cette démonstration.

FROUIN (1) qui a confirmé, partiellement, les faits relatifs à la diminution de l'alexine, a vu que des chiens complètement éthyroïdés et maintenus en survie par un régime magnésien approprié, mais qui depuis neuf à onze mois ne recevaient plus de $MgCl^2$, présentaient une diminution du pouvoir hémolytique de leur sérum ; ces animaux succombèrent avec des crises tétaniques caractéristiques de l'insuffisance parathyroïdienne (V. le Chap. : *Insuffisance parathyroïdienne*) ; chez des animaux éthyroïdés, maintenus en survie avec le $CaCl^2$ le pouvoir hémolytique du sérum était supérieur à celui des animaux normaux. Chez de tels animaux, auxquels on injecte, méthodiquement, de la toxine tétanique, le sérum antitoxique, préventif, obtenu chez les chiens éthyroïdés est plus actif que celui fourni par des chiens normaux. Par ailleurs LERDA et DIEZ (2) ont conclu que les cobayes thyroïdectomisés résistaient aux intoxications (toxines tétanique et diphtérique, strychnine, caféine) à peu près aussi bien que les cobayes normaux ; ces expériences sortent du reste un peu du point de vue spécial de l'action de la thyroïde dans l'établissement de l'immunité active, auquel nous nous plaçons, nous ne les signalons que pour mémoire. Au

(1) FROUIN A. — *C. R. Soc. Biol.*, 30 juillet 1910, p. 237.

(2) LERDA et S. DIEZ. — *R. Accad. di. Med. di Torino.*, XI, 18 mars 1905.

contraire les expériences de FJELDSTAD (1) y rentrent tout à fait ; nous apprenons, par elles, qu'il n'existe pas de différence appréciable dans le degré d'immunité et dans la rapidité de son développement chez les lapins thyroïdectomisés et les lapins normaux vaccinés avec le bacille d'Eberth.

Les résultats de nos recherches sur la résistance à l'infection spirillaire (Sp. de MARCHOUX-SALIMBENI) des poules éthyroïdées et sur le pouvoir vaccinant de leur sérum sont tout à fait d'accord avec les résultats de FROUIN et de FJELDSTAD. Voici ces expériences telles que nous les avons résumées dans la note publiée par nous, en collaboration avec Marcel LÉVY BRUHL, à la Société de Biologie (2).

Nos expériences ont porté sur cinq poules, simplement éthyroïdées ou éthyroïdées et partiellement paraéthyroïdées.

Recherches personnelles :

PREMIÈRE SÉRIE. — *Poule 1*. 9 juin 1913, ablation des deux thyroïdes et d'un groupe de parathyroïdes à gauche. 13 juin, injection de 0 cc. 5 de virus relativement (*Spirochaeta gallinarum*, de nombreux passages sur poules) atténué. Le 16, très rares spirilles ; le 18, plus de spirilles. Signes cliniques habituels diarrhée, parésie, abattement, hyperthermie. Le 20, l'animal est complètement guéri. L'autopsie vérifie l'intervention. *Poule 2*, témoin. Infection le 13 avec 0 cc. 5 du même virus. Spirilles dans le sang les 16, 17 et 18 ; donc, pendant 24 h. de plus que la poule 1.

DEUXIÈME SÉRIE. — *Poule 3*, 1 k. 250 gr. 11 juin, ablation des deux thyroïdes et du groupe parathyroïde droit. Infection le 27, avec 0 cc. 2 de virus, de 1^{er} passage sur poule, c'est-à-dire avec un virus plus actif que le précédent. Spirilles les 28, 29 et 30 juin. Suites normales. Survie. L'autopsie confirme l'ablation glandulaire.

Poule 4. 1 k. 700 gr. 21 juin, ablation des deux thyroïdes ; le 27, infection avec 0 cc. 2 de virus de 1^{er} passage. Spirilles du 28 juin au 2 juillet inclus. Survie. L'autopsie confirme l'intervention.

Poule 5. témoin des deux précédentes. 27 juin, infection avec 0 cc. 2 du même virus. Spirilles du 29 juin au 1^{er} juillet inclus. Survie.

TROISIÈME SÉRIE. — *Poule 6*. 26 juin, ablation des deux thyroïdes et du groupe parathyroïdien gauche. Le 27, injection de 0 cc. 5 de virus de 1^{er} passage. 4 jours de septicémie. Survie. L'autopsie confirme l'exérèse.

Poule 7, témoin. Infection le 27 avec 0 cc. 5 virus. 5 jours de septicémie. Mort le 2 juillet..

QUATRIÈME SÉRIE. — *Poule 8*. 2 juillet, thyroïdectomie bilatérale. Le 3 juillet 0 cc. 5 de virus. 3 jours de septicémie. Survie.

Poule 9. Normale ; simulacre d'opération. Le 14 juillet, 0,5 cc. du virus précédent. Le 16 juillet, rares spirilles ; le 17 très nombreux spirilles. Mort dans la soirée.

Ainsi, chez des animaux respectivement infectés de *Spirochaeta gallinarum* : 1, 4, 6, 16 jours après l'ablation des thyroïdes, avec ou sans parathyroïdectomie partielle, la résistance à l'infection n'a nullement été diminuée. Les 5 poules éthyroïdées ont survécu, 2 témoins sur 4 ont succombé.

(1) FJELDSTAD. — *Amer. Journ. of Physiol.*, vol. XXVI, 1910, p. 72.

(2) L. LAUNOY et M. LÉVY BRUHL. — *C. R. Soc. Biol.*, 8 nov. 1913, p. 352.

La recherche du pouvoir immunisant du sérum après infection nous a montré que le sérum des poules éthyroïdées était aussi actif que celui des poules témoins ayant survécu. Cette étude a été faite sur 8 poussins dont le poids variait entre 167 et 190 grammes.

Chez trois animaux pesant respectivement 167, 187 et 190 grammes l'injection intraveineuse — faite 24 heures après l'infection — de 0 cc. 5 du sérum de la poule 3 (éthyroïdée) a protégé d'une façon absolue contre l'infection réalisée par 0 cc. 15 de virus de 1^{er} passage conservé 27 jours à la glacière.

Chez trois autres poussins de 167, 159 et 184 grammes, l'injection intraveineuse, préventive, de 0 cc. 5 de sérum de la poule 5 (non éthyroïdée) a protégé intégralement dans deux cas contre l'infection par le susdit virus ; dans le troisième cas, nous avons vu une septicémie très atténuée qui n'a duré que 24 heures.

Les deux autres animaux injectés avec 0 cc. 5 de sérum physiologique et 0 cc. 15 de virus ont succombé tous deux au bout de 12 à 15 jours après guérison apparente de la spirillose et cachexie consécutive.

Ces recherches nous paraissent démontrer, sans aucun doute possible, que chez les poules adultes, atteintes de spirillose, les glandes thyroïdes ne paraissent jouer aucun rôle essentiel dans la résistance de ces animaux à l'infection, ainsi que dans la rapidité et l'intensité de formation des anticorps spirillaires.

Récemment, CARLSON A.-J. (1) injectant à des chiens complètement éthyroïdés des globules de chèvres, trouve que le sérum hémolytique obtenu était moins actif chez les animaux éthyroïdés complètement, et ayant de violentes crises tétaniques. Les critiques formulées au début de ce paragraphe, sont applicables aux recherches de CARLSON ; faisons remarquer que les animaux infectés et éthyroïdés mouraient en onze jours. Il me semble qu'il y aurait peut-être lieu de faire des témoins avec des animaux en inanition ; d'une façon plus générale nous ne pouvons reconnaître l'ombre d'un intérêt à de telles recherches. Qui donc songe à étudier les phénomènes d'immunité chez des moribonds ? Que sont les chiens totalement éthyroïdés, sinon des loques d'animaux, intoxiqués de toutes manières, inanitiés, pourvus d'une grave plaie opératoire, etc., etc.

A notre sens, la démonstration reste à faire de la participation directe et active de la glande thyroïde sur l'établissement de l'état d'immunité active ; les faits actuellement connus plaident contre cette conception ; nous concluons donc avec FJELDSTAD que si, chez les animaux éthyroïdés on observe parfois une moindre résistance aux infections, il faut chercher ailleurs que dans la dépression des réactions d'immunité, la cause de leur défaillance.

Sur la part qui revient à la *parathyroïde*, nous ne connaissons absolument rien, étant donnés les désordres graves, souvent rapidement mortels, qui suivent l'ablation des glandules.

(1) CARLSON A.-J. — *Proceed. of Soc. for exp. Biol. and. med.*, vol. X, 1913, n° 5, p. 187.

C'est au surplus, dans l'analyse des phénomènes d'insuffisance parathyroïdienne après ablation de ces organes qu'il faut chercher les points de repère susceptibles de nous renseigner sur leur rôle physiologique. C'est cette étude que nous allons aborder dans un prochain chapitre.

4° SUR LE RÔLE ANTITOXIQUE DE LA THYROÏDE

Au point de vue spéculatif, la fonction antitoxique ou présumée telle de la thyroïde est une de celles avec lesquelles les amateurs de philosophie biologique ont le plus joué. Une fonction antitoxique paraît être, pour quelques-uns, l'apanage toujours réalisé de toute glande vasculaire sanguine. Or, nous ne connaissons vraiment qu'une seule glande dont le rôle antitoxique soit bien nettement mis en évidence, c'est le foie. Pour la glande thyroïde, il n'est pas d'expériences très démonstratives apportées jusqu'ici pour soutenir la réalité d'une soi-disant fonction antitoxique.

D'une façon générale d'ailleurs, les expérimentateurs ont souvent confondu le rôle antitoxique et le rôle dans l'établissement de l'immunité. En ce qui concerne les toxines microbiennes, les animaux éthyroïdés, tout au moins d'après DIEZ et LERDA (1), sont aussi résistants que les animaux normaux ; il en serait de même selon ces deux auteurs pour la résistance à la strychnine, à la caféine, à l'urine normale. Nous avons vu d'autre part, que R. HUNT et SEIDELL ont expérimenté un grand nombre de composés chimiques définis sans voir de différence entre la résistance des animaux hyperthyroïdés et celle des témoins ; de plus, en certains cas, pour la morphine par exemple, l'hyperthyroïdisation diminuerait la résistance de l'animal traité (*Souris, Rat, Cobaye*). Quelle importance faut-il attacher aux résultats de REID HUNT ? Il me semble raisonnable avant de les considérer comme acquis d'attendre leur confirmation. Il paraît difficile de concilier le rôle antitoxique de la thyroïde avec l'action sensibilisatrice de l'hyperthyroïdisation ; hâtons-nous de le dire, il ne faut attacher à ces expériences d'hyperthyroïdisation qu'un crédit fortement limité ; hyperthyroïdiser un animal c'est à proprement parler l'intoxiquer et l'intoxiquer, au surplus, avec un poison inconnu, sinon dans ses effets, du moins dans sa constitution ; si donc on observe des résultats contradictoires quand au poison thyroïdien on ajoute

(1) DIEZ et LERDA. — *R. Acad. Med. di Torino*. XI, 18 mars 1905.

un second poison, il n'y a pas lieu de s'en étonner. Les résultats obtenus à la suite de l'ablation des parathyroïdes chez les animaux qui, comme le lapin, supportent bien cette épreuve, nous paraissent beaucoup plus intéressants.

En outre des travaux anciens déjà, d'ABELOUS, ceux plus récents de JEANDELIZE et PERRIN (1) sont les plus nets. Ces auteurs ont recherché la résistance de lapins thyroïdectomisés au chlorure mercurique et à l'arséniate de sodium. Avec ce dernier corps ils ont vu les animaux thyroïdectomisés subir un abaissement de température plus rapidement que les animaux témoins et la mort survenir plus vite chez les opérés que chez les témoins, ces derniers résistaient 24 heures de plus que les premiers malgré une injection supplémentaire de toxique.

Recherches personnelles :

Récemment, nous avons étudié la résistance des lapins thyroïdectomisés à un composé organique complexe, le dioxydiamidoarsénobenzol ou arsénobenzol, corps que nous avons longuement étudié et dont nous possédons une pratique datant de plusieurs années. Entre autres raisons, nous avons choisi ce composé arsénical à cause de son large emploi en thérapeutique humaine et cela, dans le but d'éclaircir si possible les causes des morts subites ou des accidents survenus à la suite de l'injection de cette drogue, accidents que la toxicité propre du composé ne pouvait élucider.

Nous avons été assez heureux pour mettre en évidence, et cela de la façon la plus rigoureuse, l'hypersensibilité des animaux thyroïdectomisés, pour l'Arsénobenzol. Voici d'ailleurs un certain nombre d'expériences qui vont faire la preuve de notre conclusion.

Nous savons que l'arsénobenzol dont nous nous servions (marque POULENC) était toxique pour le lapin à la dose de 0,12-0,15 pour 1.000 gr. Nous avons donc injecté par voie veineuse une dose paratoxique qui n'a pas été inférieure, en une fois, à 0 gr. 11 par kilogr.

Voici brièvement résumées deux séries d'expériences :

PREMIÈRE SÉRIE. — 30 octobre 1913. I. *Lapin* N° 43 ; 2*260 reçoit : 0 gr. 18 soit : 0,08 pour 1.000 ; la température est de 39°5. Après quelques jours d'incapacité relative pendant lesquels la température varie entre 38°6 et 38°9, l'animal se remet. Le 17 novembre il pèse 2*360 gr. ; nous injectons ce jour 0 gr. 11 pour 1.000. Cette seconde injection est suivie d'un amaigrissement léger et progressif ; le 8 décembre l'animal pèse 1.980 gr. ; on lui injecte ce jour une nouvelle dose de 0 gr. 11 arsénobenzol pour 1.000 ; le 29 décembre l'animal est encore vivant, il pèse 2.000 gr. Il a donc reçu en 3 fois et dans l'espace de 39 jours 0 gr. 30 d'arsénobenzol par kilogr. et cela sans notable dommage (2).

II. *Lapin* N° 44 ; 30 octobre 1913 ; pèse 2*360 gr. ; il reçoit 0 gr. 06 d'arsénobenzol, en injection intra-veineuse, par kilogr. La température est de 39°6, l'injection ne la modifie pas ; le poids augmente ; le 17 novembre l'animal qui pèse 2*520 gr. reçoit 0 gr. 11 d'arsénobenzol par kilogr., par la veine auriculaire. Cette seconde injection est suivie d'un léger abaissement de température ; elle tombe de 39°8 à 38°3 - 38°6 ; on note également un léger abaissement du poids

(1) JEANDELIZE et PERRIN, *C. R. Soc. Biol.*, vol. 61, 1909. p 849-851

(2) Depuis la rédaction de ce chapitre, les Lapins 43 et 44 ont reçu une quatrième injection de 0,11 d'Arsénobenzol. Nous les avons sacrifié, le 21 janvier, en parfait état de santé.

corporel qui le 8 décembre n'est plus que 2^k205. Le 8 décembre nous faisons une troisième injection de 0 gr. 11 arsénobenzol par kilogr. ; pas de phénomènes graves ; le poids baisse un peu, il est le 29 décembre de 2^k190 gr.

L'animal a donc reçu 0 gr. 28 d'arsénobenzol en 3 fois, sans subir de ce fait une véritable intoxication.

III. *Lapin* N° 41 ; pèse 2^k370 gr. ; 30 octobre 1913 ; nous faisons une double thyroïdectomie en respectant avec soin les parathyroïdes. Le 3 novembre la plaie est en parfait état, l'animal est vif, il s'alimente bien, il pèse 2^k440 gr. On injecte 0.10 0/00 d'arsénobenzol, soit : 0 gr. 25 en tout ; la température était de 39°6 ; le lendemain de l'injection elle est de 38°7. Le 17 novembre l'animal pèse 2^k260 ; il a donc un peu maigri ; nous l'injectons avec 0 gr. 11 0/00 d'arsénobenzol ; cette seconde injection est bien supportée. Le 8 décembre l'animal pèse 2^k480 ; on lui fait une troisième injection avec 0 gr. 11 0/00 ; on le trouve mort le 10 décembre.

IV. *Lapin* N° 45 ; poids 2^k500 ; le 30 octobre 1913, nous faisons une double thyroïdectomie, nous ne touchons pas aux parathyroïdes. Le 3 novembre l'animal pèse 2^k780 gr. ; il reçoit 0 gr. 08 0/00 d'arsénobenzol. ; le 17 novembre l'animal pèse 2^k995 gr. ; il reçoit 0,11 0/00 d'arsénobenzol ; il diminue lentement de poids ; le 25 novembre il pèse 2^k405 gr. ; à partir de ce jour la perte de poids est très rapide, il meurt le 30 novembre et pèse ce jour 1^k900 gr. Cet animal a reçu seulement 0 gr. 19 d'arsénobenzol en 2 fois à 15 jours d'intervalle.

V. *Lapin* N° 47 ; Poids 2.160 gr. ; Thyroïdectomie bilatérale le 31 octobre ; le 3 novembre il est injecté à raison de 0,06 arsénobenzol par kilogr ; le 17 novembre il pèse 2.995 gr. ; nous lui injectons 0 gr. 11 arsénobenzol pour 1.000 gr ; il maigrit progressivement jusqu'au 27 novembre, époque à laquelle son poids est de 2^k305 ; à partir de ce moment on constate une chute brusque et rapide du poids. L'animal meurt le 5 décembre, son poids est ce jour là de 1^k625 grammes.

A l'autopsie nous notons des ulcérations gastriques du gros intestin, et de l'intestin grêle ; de gros reins blancs ; un foie petit, sombre ; les capsules surrénales sont, macroscopiquement, normales ; la parathyroïde gauche est petite, tout à fait décolorée ; la parathyroïde droite est petite aussi et rougeâtre ; le cœur est en systole.

DEUXIÈME SÉRIE. — VI *Lapin mâle* N° 93 ; 2.500 gr. ; le 15 décembre 1913. Le 22 décembre nous lui injectons 0 gr. 11 d'arsénobenzol pour 1000. Aucune suite.

VII. *Lapin mâle* N° 94 ; 2.430 gr. *Simulacre d'opération et ligature d'une thyroïde à droite*, sans ablation. Le 22 décembre injection de 0 gr. 11 arsénobenzol pour 1.000 gr. Aucune suite sauf amaigrissement.

VIII. *Lapin* N° 91 ; 2.430 gr. *Ablation des 2 thyroïdes le 15 décembre*. Aucune injection. L'animal très bien portant, pèse 2 800 gr. le 6 janvier 1914.

IX. *Lapin* N° 92 ; 2^k270 gr. *Ablation des 2 thyroïdes et d'une parathyroïde externe le 15 décembre ; le 22 décembre injection avec 0 gr. 11 0/00 ; l'animal pèse 2^k450 gr. le 26 décembre il est trouvé mort* (1).

De ces faits, il nous paraît résulter clairement que la thyroïdectomie bilatérale détermine chez le lapin, d'abord une augmentation de poids, coïncidant sans doute avec un appétit exagéré, et surtout, cela nous intéresse, une diminution de la résistance à l'arsénobenzol. Cette moindre résistance des animaux éthyroïdés vis-à-vis de certains agents chimiques permet-elle de conclure à une fonction antitoxique

(1) Depuis la rédaction de ce paragraphe, nous avons pu constater que l'ablation d'une seule thyroïde était suffisante à diminuer la résistance des lapins à l'Arsénobenzol (17 février 1914)

de la glande thyroïde? N'est-elle pas plutôt la conséquence de l'hyper-sensibilité des cellules rénales ou hépatiques, de toutes les cellules en général, aux poisons, à la suite de la disparition de la sécrétion thyroïdienne nécessaire à leur métabolisme normal? Sans doute, nous ne croyons pas, lorsqu'on parle d'une fonction antitoxique de la thyroïde, qu'il faut se représenter cette fonction comme réalisée au niveau de la glande, par une véritable accumulation du toxique et une désintoxication de celui-ci par rupture moléculaire, ainsi que le peut faire la cellule hépatique; la fonction antitoxique de la thyroïde, si véritablement elle existe, ne peut s'accomplir que d'une façon indirecte; pour nous, la sensibilité particulière des animaux à un poison chimique, comme l'arsénobenzol, s'explique par le déséquilibre général, intra-cellulaire, qui suit la perte de la sécrétion interne, thyroïdienne. Compris dans ce sens, on peut avec quelque raison parler d'un rôle antitoxique de la thyroïde.

Il serait intéressant d'établir quels sont les métaux, les métalloïdes, les radicaux organiques, etc., pour lesquels les animaux éthyroïdés sont le plus sensibles. Une recherche méthodique, de cet ordre ne serait pas inutile aux chercheurs dont les préoccupations sont orientées vers la thérapeutique chimique.

CHAPITRE V

Étude des Phénomènes consécutifs à l'ablation ou à l'atrophie de l'appareil thyro-parathyroïdien

1° LES PREMIERS FAITS CLINIQUES ET EXPÉRIMENTAUX

Bien que les thyroïdes soient connues, anatomiquement, depuis la plus haute antiquité, leur fonction n'a guère été entrevue avant KOCHER et REVERDIN. Nous venons de constater que des expériences réalisées avec les extraits de l'organe ou bien avec les substances prétendues actives de la sécrétion thyroïdienne, aucun fait, très marquant, ne ressortait. Il n'en reste pas moins acquis que le rôle de la thyroïde et celui des parathyroïdes s'exercent sur le métabolisme. Toutefois, les expériences exécutées avec la méthode des extraits ne sauraient, en aucun cas, nous faire soupçonner le rôle primordial de l'appareil thyro-parathyroïdien ; il n'en est pas de même de la méthode de l'exérèse glandulaire, qui réalise un tableau tout à fait caractéristique, spécifique pour la thyroïde, donc jamais reproduit après l'ablation d'aucun autre organe à sécrétion interne. Ce sont les différents phénomènes pathologiques dont un organisme est le siège, après ablation des thyroïdes que l'on qualifie, brièvement, de « *syndrome d'insuffisance thyroïdienne* », de même que l'on parlera « de *syndrome d'insuffisance parathyroïdienne* » après l'ablation totale du tissu parathyroïdien. Les premiers expérimentateurs ont seulement connu les faits rele-

vant de l'ablation glandulaire ; il faut bien avouer que ce sont également ceux qui sont encore actuellement les mieux étudiés ; la connaissance du syndrome d'insuffisance thyroïdienne remonte à KOCHER et REVERDIN.

Avant d'aborder l'étude de l'insuffisance thyroïdienne, et sans vouloir faire état des opinions antiques n'ayant qu'une valeur historique, nous dirons quelques mots sur les différents points de vue ayant eu cours, à propos de la fonction des thyroïdes.

Pour GALIEN, MORGAGNI, WHARTON, VERHEYEN les thyroïdes avaient un rôle de lubrification du larynx et des cordes vocales. Pour WHARTON qui leur donne leur nom, l'une de ces fonctions était de remplir l'espace situé de chaque côté du larynx et de donner plus d'unité et un contour arrondi au cou. En cette conjecture les femelles étaient douées de glandes d'un volume plus considérable que celui des glandes des mâles, de telle sorte que leur cou gagnait en beauté. Ces considérations esthétiques étaient peu faites pour engager les études sur la thyroïde, elle n'avait pour les Anciens qu'un rôle de remplissage, qui semble-t-il aurait été aussi bien occupé par du tissu adipeux. La nature glandulaire des thyroïdes était néanmoins connue et déjà CRUVEILHIER(1) avait émis l'hypothèse que la sécrétion de cette glande sans canal devait être absorbée et remplir des usages inconnus. CRUVEILHIER avait donc entrevu l'existence de glandes à sécrétion interne, dès l'année 1834.

L'étude de la fonction du corps thyroïde ne fut nettement posée que par la clinique chirurgicale dans le dernier quart du siècle dernier.

Le 13 septembre 1882, dans une séance à la Société Médicale de Genève, J.-L. REVERDIN fit une communication sur les accidents observés à la suite de l'ablation complète de la thyroïde pour des cas de goitre. REVERDIN avait vu que les désordres consécutifs à l'extirpation de goitres consistaient essentiellement dans l'apparition de bouffissure des parties molles constituant un œdème dur, dans des désordres psychiques et, chez les jeunes individus, par un arrêt de croissance. REVERDIN englobe ces diverses altérations sous le nom de « myxœdème » et, étant donnée leur origine, il désigne plus nettement leur ensemble comme constituant le « *myxœdème post-opératoire* » (2).

Quelques mois après, KOCHER (3) qui constata les mêmes faits les

(1) CRUVEILHIER. — *Anatomie Descriptive*, 1834, p. 227.

(2) J.-L. REVERDIN. — *Revue Médicale de la Suisse Romande*, 15 octobre 1882, p. 539, et *Soc. Méd. de Genève.*, 13 septembre 1882.

(3) KOCHER. — *Arch. f. Klin. Chir.*, 1883, t. XXIX, p. 225.

désigne sous le nom de « *cachexie strumipriva* » ou « *cachexie thyro-priva* ». Il ne publie pas moins de 104 cas de ce genre. Les publications de REVERDIN et de KOCHER attirent l'attention du public médical ; on consulte la bibliographie pour s'assurer si les troubles signalés par ces deux chirurgiens n'avaient pas été entrevus dans des interventions faites en dehors de la glande thyroïde. On découvre alors que GULL (1) avait décrit en 1874 à la Société Clinique de Londres une affection dont les symptômes étaient identiques à ceux des opérés de REVERDIN et de KOCHER ; on voit aussi que des observations analogues avaient été publiées en 1878 par ORD (2) ; ce dernier avait donné à l'affection découverte par GULL le nom de « *myxœdème* » (de $\mu\upsilon\chi\alpha$ = mucus et $\omicron\iota\sigma\eta\mu\alpha$ = gonflement). Le même sujet avait fait de la part de MORVAN (3) en 1881 l'objet d'un long mémoire et CHARCOT avait établi la même année le tableau nosographique du myxœdème et relevé dans tous les cas de cet ordre l'atrophie de la glande thyroïde.

La clinique tant chirurgicale que médicale avait donc donné l'éveil et précédé la physiologie. Il est étonnant que les physiologistes qui, longtemps avant que les cliniciens aient remarqué l'importance de l'ablation ou de l'atrophie des thyroïdes chez l'homme, avaient réalisé l'ablation de ces glandes chez les animaux, se soient laissé devancer par eux. En effet, dès 1834, RAYNAUD (4) avait publié que l'on peut appliquer aux chiens le traitement du goitre usité chez l'homme, c'est-à-dire l'ablation : « Il réussit (ce traitement) fréquemment pendant les âges moyens de la vie ; il est fort avantageux pour les animaux âgés. Quant aux jeunes, depuis le sevrage jusqu'à 2 ou 3 mois, nous avons fait la remarque qu'il est suivi de mort peu de jours après, même dès le lendemain de la disparition du goitre. Les recherches cadavériques les plus minutieuses ne nous ont fait découvrir, jusqu'à ce jour, aucune lésion à laquelle on puisse attribuer la mort. »

De même ASTLEY COOPER avait vu que l'extirpation de la thyroïde chez 2 jeunes chiens (10 semaines) avait provoqué de la stupidité, mais cet expérimentateur ayant sacrifié ces animaux très rapidement après son intervention, il ne put en tirer tout l'enseignement.

D'autre part RAPP V. (5) avait pu faire l'ablation de la thyroïde chez un chien et une chèvre sans suites fâcheuses pour ces animaux ;

(1) GULL. — *Trans. Clin. Soc.*, London, 1874, VII, p. 180.

(2) ORD. — *Med. chir. Trans.*, 1878, p. 43.

(3) MORVAN. — Cité par JOUTY, *Thèse de Lyon*, 1903.

(4) RAYNAUD. — *C. R. des travaux de l'Ecole Roy. Vét. de Lyon*, 1834-35, et *Recueil de Médecine vét. pratique.*, 1836, XIII, p. 8.

(5) RAPP V. — Cité par BOPP. *Dissert. Inaug. Tubingen*, 1840.

le même expérimentateur avait vu la mort survenir chez des chiens traités pour le goitre. De son côté, BARDELEBEN (1841-44) n'avait obtenu aucun effet pathologique de l'extirpation des thyroïdes à des chiens et des lapins ; néanmoins, chez un chien, des *crises tétaniques* avaient suivi l'opération (1).

En 1856, 1857 et 1858 SCHIFF (2) exécute à Berne un grand nombre de thyroïdectomies sur différentes espèces animales. Des lapins, des rats, des chiens sont opérés par SCHIFF, quelques-uns de ces animaux succombent. Les recherches de SCHIFF passent sans éveiller aucun intérêt ; SCHIFF lui-même n'insiste pas sur ses résultats et ce n'est qu'après les communications sensationnelles de REVERDIN et de KOCHER que SCHIFF reprend ses expériences en 1884. Dans ces nouvelles recherches il constate que chez le Rat et le Lapin aucun symptôme sérieux ne suit l'ablation de la glande thyroïde ; d'autre part, chez le Chat et le Chien le résultat était presque toujours fatal. Sur 60 chiens opérés par lui la majorité succombe dans la semaine de l'opération. Quatre semaines après celle-ci un seul animal vivait encore, cet unique survivant succombait au bout de cinquante jours. SCHIFF observe en outre que la greffe dans la cavité péritonéale d'une thyroïde d'un autre animal de même espèce empêchait la mort de l'animal ayant subi la thyroïdectomie bilatérale : « La thyroïdectomie perd ses dangers et une partie essentielle de ses effets, si l'on a introduit et fixé d'abord dans la cavité abdominale d'autres corps thyroïdes de la même espèce animale. »

SCHIFF avait également cru pouvoir conclure que l'opération en deux temps n'était pas dangereuse, si le deuxième temps, c'est-à-dire l'ablation de la seconde thyroïde est suffisamment espacé du premier. Cette conclusion n'a pas été habituellement confirmée ; toutefois en 1891 GLEY cite le cas d'un lapin auquel il enlève successivement le corps thyroïde puis la glandule gauche, puis la droite, à un mois d'intervalle sans dommages pour l'animal. Les symptômes notés par SCHIFF consistaient en malaise général, troubles de la marche, altération de la sensibilité, troubles vaso-moteurs. Il observa aussi, chez un jeune chat, un grand retard dans le développement et nota deux cas d'œdème. Ses animaux présentaient encore des tremblements musculaires, des convulsions cloniques et tétaniques, de la dyspnée,

(1) BARDELEBEN. — *Dissert. Inaug. Berlin* 1841 ; *C. R. Acad. Sc.*, 1844, p. 485.

(2) SCHIFF. — *Untersuchungen über Zuckerbildung.*, Würzburg, p. 362, 1859 ; *Archiv. f. exp. Pathol. und Pharmakol.*, vol. XVIII, p. 66. 1884 ; *Revue Médicale de la Suisse Romande.*, 1884, p. 66.

de l'hypothermie sauf pendant les crises convulsives où la température s'élève.

WAGNER, COLZI, SANQUIRICO et CANALIS, ALBERTONI et TIZZONI, etc., confirment l'opinion de SCHIFF à savoir que l'ablation totale du corps thyroïde est mortelle pour les animaux : chiens et chats.

Un peu plus tard (1886) HORSLEY (1) donne les résultats de ses ablations de thyroïdes chez les singes. Dans la première semaine qui suit l'opération les animaux présentent des contractions fibrillaires des muscles des jambes ; il compare ce phénomène aux trémulations de la paralysie ; les mouvements volontaires sont abolis ; l'animal est déprimé, anémique, il devient « crétinoïde ». Les singes survivent plus longtemps que le chien à l'opération, il se développe chez eux un myxœdème sous-cutané typique. Quand on maintient les animaux dans une chambre froide les trémulations musculaires peuvent être de beaucoup atténuées.

En 1891, HORSLEY divise les animaux en quatre classes suivant leur façon de se comporter après l'ablation des thyroïdes.

a) Chez les *Oiseaux* et les *Rongeurs*, il n'observe aucun effet pathologique.

b) Chez les *Ongulés* : Mouton, Chèvre, Ane, Cochon, les symptômes se développent lentement, on observe une cachexie progressive qui conduit à la mort, en quelques mois.

c) Dans la troisième catégorie qui comprend l'Homme et le Singe, les effets sont plus sévères ; le myxœdème est très marqué, l'opéré tombe en cachexie, celle-ci s'accroît progressivement et la mort s'ensuit.

Chez les *Carnivores* l'ablation de la glande est suivie, en quelques jours, de l'apparition de symptômes nerveux aigus caractérisés par la tétanie, des convulsions se terminant d'une façon habituelle par un décès rapide. D'après les résultats de HORSLEY et ceux de BREISACHER (2) le régime alimentaire interviendrait dans les suites de la thyroïdectomie. Les animaux purement *carnivores* tels que le Chien et le Renard sont plus sévèrement affectés ; les *herbivores* le sont beaucoup moins, tandis que les *omnivores* occupent une position intermédiaire. Les Chiens alimentés avec de la viande après thyroï-

(1) HORSLEY. — *Intern. Zentralb. f. Laryng.*, juillet 1891 ; *Proceed. Royal Soc., London*, 1886, XXXVIII, p. 6 ; *C. R. Soc. Biol.*, décembre 1885 ; *British Med. Journ.*, janvier 1885, pp. 17 et 31 ; *The Brown Lectures on Pathol., British. Med. Journal.*, janvier 1885 ; *Lancet.*, décembre 1886 ; *Proceed. Roy. Soc. Lond.*, 1886, XL, p. 6 ; *Intern. Beitr. zur Wissenschaffl. Med.* ; *Festschrift Rudolf Virchow gewidmet*, 1891.

(2) BREISACHER. — *Archiv. f. Anat. und. Physiol.*, 1889, Suppl. p. 509.

dectomie succombent plus vite et avec des symptômes plus aigus que les Chiens tenus au régime lacté.

En Résumé, les études cliniques de REVERDIN et KOCHER, les recherches expérimentales poursuivies depuis le mémoire de SCHIFF (1884) par différents physiologistes montrent que l'ablation du goître chez l'Homme, l'ablation de l'appareil thyroïdien chez les animaux sont suivies :

Chez l'Homme : de myxœdème, de cachexie et parfois de mort rapide avec convulsions ;

Chez le Chien, le Chat : de tétanie.

Chez le Singe : de myxœdème, de cachexie, parfois de tétanie.

Le syndrome d'insuffisance thyroïdienne se caractérise donc — jusqu'aux recherches de MOUSSU — par les trois mots : *tétanie*, *myxœdème*, *cachexie*.

ANALYSE DU SYNDROME PRIMITIF D'INSUFFISANCE THYROÏDIENNE SA DISSOCIATION (MOUSSU)

En dehors de l'établissement du syndrome thyroïdoprive, l'une des notions les plus intéressantes paraissant découler des faits notés par SCHIFF, HORSLEY et leurs continuateurs, était l'indifférence ou la quasi-indifférence de certains Mammifères, les *Rongeurs* en particulier (Lapin et Rat) à l'ablation de leur appareil thyroïdien.

La découverte du rôle physiologique des parathyroïdes par GLEY, en 1891, va livrer le secret de cette apparente immunité.

Les *Parathyroïdes*, nous l'avons dit précédemment, ont été découvertes par IVAR SANDSTRÖM ; cette découverte passait inaperçue des morphologistes et, *a fortiori*, des physiologistes. GLEY eut donc non-seulement le mérite de démontrer le rôle physiologique des parathyroïdes, et l'importance de ce rôle, mais encore on peut dire qu'il redécouvrit anatomiquement les parathyroïdes.

Le 12 décembre 1891, GLEY (1) relate ses premières recherches sur les glandules parathyroïdes : « Contrairement à ce qu'ont avancé les expérimentateurs qui se sont occupés de la question, la thyroïdectomie complète est mortelle, le plus souvent à bref délai, pour le lapin, comme pour le chien. Et l'ensemble des accidents est le même. Seulement, il existe toujours chez le lapin, à côté de la glande thyroïde, mais située un peu plus bas, en général sur la carotide même, une

(1) E. GLEY. — *C. R. Soc. Biol.*, Note déposée dans la séance du 16 mai 1891, lue dans la séance du 12 décembre 1891, et communication dans cette même séance.

glandule qu'il faut avoir soin d'enlever aussi de chaque côté ; sinon, l'animal survit indéfiniment. Cette glandule accessoire, du poids moyen de dix milligrammes (pour les deux) alors que la thyroïde pèse (les 2 lobes ensemble) 170 milligrammes en moyenne est restée à l'état embryonnaire ». Dans sa seconde note, revenant sur ces résultats, GLEY écrit : « Contrairement à tous les expérimentateurs qui se sont occupés de la question : SCHIFF, COLZI, TIZZONI, UGHETTI et MATTEI, ROGOWITSCH, j'ai vu que l'extirpation du corps thyroïde est mortelle pour le Lapin aussi bien que pour le Chien ; les accidents consécutifs sont même beaucoup plus rapides, puisqu'ils éclatent dans la très grande majorité des cas de 20 à 27 heures après l'opération, et beaucoup plus violents puisque la mort arrive en général en quelques heures. Les phénomènes sont essentiellement les mêmes : secousses musculaires incessantes et convulsions cloniques, quelques attaques toniques, paralysies ; la paralysie est d'abord limitée aux muscles extenseurs du membre antérieur, dyspnée, hyperthermie (la température s'élève de 1, 2 et même 3 degrés), assez souvent un peu d'albumine dans les urines ; à l'autopsie, congestion de l'écorce cérébrale et de quelques viscères... J'ai jusqu'à ce jour opéré 25 lapins, sur ce nombre 16 ont subi la thyroïdectomie que j'appelle complète ; sur ces 16, 2 seulement ont survécu, mais un seul n'a rien présenté de particulier pendant les 17 jours qu'il a été observé ; l'autre, observé pendant 26 jours, a présenté des accidents assez légers mais semblables à ceux décrits plus haut... ». En définitive, on voit qu'il n'y a eu en réalité sur ces 16 lapins qu'un seul animal qui n'eut point d'accidents ; encore n'a-t-il pas été observé un laps de temps suffisant pour que l'on puisse considérer comme certaine la survie. Pour que la thyroïdectomie détermine ces effets, il faut enlever en outre du corps thyroïde proprement dit, une glandule qui se trouve de chaque côté, à un demi-centimètre environ au-dessous de chacun des lobes. »

Dans un renvoi à sa note, GLEY rappelle les travaux d'IVAR SANDSTRÖM dont il estime l'importance très grande, car, écrit-il, « d'après mes recherches physiologiques, on est maintenant amené à penser que, dans les cas où l'extirpation du corps thyroïde chez l'Homme n'a pas donné lieu au myxœdème, les glandules dont il s'agit n'avaient pas été enlevées. » Nous verrons que l'hypothèse de GLEY n'est pas vérifiée par la suite des recherches ; le myxœdème étant fonction de l'ablation des thyroïdes et non de celle des glandules thyroïdiennes (GLEY) ou parathyroïdes (I. SANDSTRÖM).

Pour GLEY, les différences signalées par les expérimentateurs entre les résultats de la thyroïdectomie chez le Chien et le Lapin sont uniquement dues aux différences existant chez ces animaux dans le

rapport anatomique des thyroïdes et des glandules. En réalité, une expérience différente était faite dans l'un et l'autre cas. Chez le Chien, comme nous le savons, les glandules sont intimement accolées à la thyroïde, elles sont donc abrasées en même temps que le corps principal, la thyroïdectomie chez le Chien est donc toujours une thyroïdectomie *complète* ; chez le Lapin, au contraire, les glandules sont au voisinage de la thyroïde et non intimement accolées à elle, la thyroïdectomie comme la pratiquait SCHIFF était donc une thyroïdectomie *incomplète*. Pourtant cette thyroïdectomie, quoique incomplète, l'était moins que ne le croyait GLEY. En effet, nous savons d'après les travaux de KOHN que les glandules (parathyroïdes ou corps épithéliaux) ne sont pas, chez le Chien et le Lapin, au nombre de deux, mais de quatre. Ainsi, les observateurs qui ont précédé GLEY faisaient bien une thyro-parathyroïdectomie, mais ils faisaient une parathyroïdectomie incomplète ; ils enlevaient chez le Lapin, en même temps que les deux thyroïdes, les deux parathyroïdes internes dont la présence n'était pas soupçonnée par GLEY ; le fait que chez le Lapin l'importance anatomique des parathyroïdes internes est beaucoup moins grande que celle des parathyroïdes externes suffit amplement à expliquer la différence des résultats de SCHIFF, HORSLEY avec ceux de GLEY, qui, lui, fit bien vraiment, pour la première fois, — mais sans le savoir — la thyro-parathyroïdectomie complète chez le Lapin.

La découverte de GLEY marque évidemment une date dans l'histoire de nos connaissances sur la physiologie de l'appareil thyroïdien ; elle va contribuer à mettre un peu d'ordre dans les faits expérimentaux dont l'étiologie apparaît mieux. Aussi, à partir de la communication du savant français, les travaux se multiplient de tous les côtés sur la question des glandules parathyroïdes. Le syndrome thyroéoprive tel que nous l'avons schématiquement défini ci-dessus : tétanie, myxœdème, cachexie, est donc en relation avec l'ablation non d'une glande, mais d'un groupe glandulaire ; il ne saurait donc être conservé ; il s'agit en effet de savoir maintenant quel groupe glandulaire est responsable de la tétanie, quel groupe est responsable du myxœdème et de la cachexie ; en d'autres termes il faut de l'ancien syndrome thyroéoprive éliminer ce qui est de nature parathyroéoprive.

Cette question ne put faire de véritables progrès qu'à partir du moment où KOHN différenciait en deux tissus distincts : le tissu parathyroïdien et le tissu thyroïdien ; le premier n'ayant été jusqu'alors pour GLEY et d'autres que la forme embryonnaire du second. Ce point d'histologie a été discuté par nous dans un chapitre spécial, nous n'y reviendrons pas ici.

Disons simplement, et en résumé, qu'après les remarquables travaux de GLEY on pouvait conclure que, *chez tous les animaux : herbivores, carnivores, omnivores, l'ablation totale de l'appareil thyroïdien, la thyro-parathyroïdectomie complète, entraînait toujours en inévitable conséquence, la mort à bref délai.* Quand la survie était notée on invoquait pour l'expliquer la présence de glandules ou de glandes accessoires, non extirpées.

Ainsi donc, si l'on admet ces résultats, il faut considérer que les glandules thyroïdiennes (parathyroïdes, corps épithéliaux) sont des organes absolument essentiels à la vie, c'est leur ablation qui conditionne les phénomènes aigus de la thyroïdectomie complète, c'est d'elle que dépend ou non la tétanie, rapidement mortelle ; la conservation des glandules au contraire empêche la mort. Autrement dit : les *accidents chroniques* : myxœdème, cachexie, résultent de l'ablation des thyroïdes, ils dominent le tableau clinique de l'insuffisance thyroïdienne proprement dite ; les *accidents aigus* traduisent l'ablation des parathyroïdes. Ainsi se trouvent définis par leurs caractères principaux les syndromes d'insuffisance thyroïdienne et d'insuffisance parathyroïdienne (MOUSSU), confondus jusqu'ici, dans une même entité morbide.

L'appareil thyro-parathyroïdien est-il nécessaire à la vie ?

Avant d'aborder l'étude du syndrome thyroéoprive proprement dit, il nous paraît tout d'abord utile d'élucider la question que nous avons posée en tête de ce paragraphe. La nécessité, pour la vie, de l'intégrité de l'appareil thyro-parathyroïdien découle des conclusions précédentes ; dans le couple thyroïdes-parathyroïdes ces dernières sont tout particulièrement nécessaires. A cette conclusion de la nécessité essentielle de l'appareil thyro-parathyroïdien se range la majorité des physiologistes. Il convient pourtant de faire remarquer que certains — et non des moindres — ne veulent pas l'admettre. Ils apportent contre cette opinion des arguments de valeur. Ainsi, le point capital de savoir si l'ablation des thyroïdes et *surtout des parathyroïdes* est compatible avec une survie prolongée n'est pas encore élucidé.

Nous allons examiner les faits apportés contre la conception de la nécessité essentielle, vitale, des parathyroïdes.

Un fait très important est apporté par GLEY lui même (1) qui, opérant 55 lapins de thyroïdectomie complète, note 12 survies. De son côté, MOUSSU (2) opérant 12 lapins âgés de 10 mois et plus n'a pas de mort à enregistrer ; 2 animaux sont malades, 10 autres n'ont pas semblé s'apercevoir de l'intervention chirurgicale. Sur 7 lapins âgés de 3 à 4 mois, 2 ont des symptômes aigus et meurent entre 15 et 25 heures respectivement. Pour MOUSSU l'âge est un facteur qui doit être pris en considération ; d'autre part il concède que chez ces animaux l'opération fut parfois incomplète.

BLUMENREICH et JACOBY (3) ne font aucune différence entre la thyroïdectomie et la parathyroïdectomie ; pour eux les parathyroïdes n'influencent pas la tétanie. Un examen soigneux de leur mémoire explique leurs résultats. Ces auteurs n'avaient pas enlevé tout le tissu parathyroïdien dans leurs expériences, et nous savons aujourd'hui qu'une parathyroïde unique, intacte, peut être suffisante à prévenir le développement de la tétanie. Dans 12 lapins BLUMENREICH et JACOBY enlevaient les thyroïdes et 2 parathyroïdes, à 5 autres la thyroïde et 1 parathyroïde, à 4 autres les thyroïdes seulement. Aucun résultat appréciable. BLUM déclare également que pour lui les parathyroïdes ne sont autre chose que du tissu embryonnaire ne possédant pas de fonction particulière ; cette assertion repose sur les travaux de KISHI. Au contraire, d'accord avec GLEY, EDMUNDS (4) est d'avis que la présence ou l'absence de 1 ou plusieurs parathyroïdes détermine ou non la mort ; mais MUNK (5) qui voit 50 % de Lapins et 25 % de ses chiens ne pas être affectés par la thyro-parathyroïdectomie s'oppose à la théorie de la « nécessité vitale » de l'appareil thyro-parathyroïdien ; les phénomènes toxiques survenus entre les mains des expérimentateurs s'expliquant d'après lui par des lésions des nerfs du cou. Cette explication, facile à vérifier est sans la moindre valeur ; on peut en effet pratiquer de multiples lésions des nerfs qui peuvent être atteints dans l'opération telle qu'elle est couramment pratiquée sans provoquer de tétanie ; il faut cependant reconnaître que les altérations du nerf récurrent, au cours de l'ablation des thyroïdes chez le Chien, déterminent le plus souvent des complications pulmonaires hâtant la mort des opérés.

(1) GLEY. — *Archiv. de Physiol. norm et Pathol.*, 5^{me} série, vol. V, p. 467.

(2) MOUSSU. — *C. R. Soc. Biol.*, 9^{me} série, vol. IV, p. 272 ; 1892.

(3) BLUMENREICH et JACOBY. — *Arch. f. d. gesammte Physiol.*, vol. LXIV p. 1 ; 1896.

(4) EDMUNDS. — *Journal Pathol. and Bact.*, vol. VIII, p. 288, 1902.

(5) MUNK. — *Lancet.*, London, vol. I, p. 316, 1898.

En 1904, KISHI (1) obtient des résultats variés suivant l'espèce animale.

Sur 24 chiens : 17 moururent entre 4 et 51 jours, la plupart dans la première quinzaine.

Sur 12 chats : 11 meurent en 15 jours à l'exception d'un seul qui avait conservé une parathyroïde.

Sur 6 Singes. — 1 mort.

— 3 Lapins. — 3 morts.

— 2 Chèvres. — 1 meurt en 13 jours, l'autre en 6 mois

Il est malheureux que KISHI ait ignoré la présence des parathyroïdes internes ; son travail ne peut donc avoir de valeur, et, si nous l'avons signalé, par scrupule, nous tenons à nous associer à ceux : ERDHEIM, OECHSNER et THOMPSON (2) entre autres qui l'ont relégué à la place qu'il mérite.

Parmi les auteurs qui se sont le plus élevés contre la conclusion dont l'évidence ressortait des expériences de GLEY, VASSALE et GENERALI, MOUSSU, ROUSSEAU, QUERVAIN, etc., il faut citer SWALE VINCENT et JOLLY (3).

Dans un premier mémoire, ces expérimentateurs rapportent les observations de 15 chats opérés de thyro-parathyroïdectomie complète ; sur ces 15 animaux :

10 survivent de 3 à 34 jours

5 — tout à fait ;

sur les 5 survivants, 3 avaient montré de graves symptômes nerveux après l'opération ; une soigneuse dissection du cou, du thorax et même de l'abdomen n'a pas démontré la présence du tissu thyroïdien ou parathyroïdien accessoire. Comme symptômes typiques, VINCENT et JOLLY rapportent que leurs chats avaient été très bien le jour de l'opération, puis avaient eu quelques malaises ; des trémulations successives et rapides, des convulsions leur succédèrent. Même au repos, les pattes antérieures sont en flexion tandis que les pattes postérieures sont en extension, cette position s'exagère pendant les convulsions. L'animal est inconscient, souvent halluciné, il présente du catharre bronchique pulmonaire et de la conjonctivite.

Ce sont ici, bien décrites, les attitudes des animaux thyro-parathy-

(1) KISHI. — *Arch. f. pathol. Anat.*, vol. CLXXVI, p. 260, 1904.

(2) OECHSNER et THOMPSON. — *Surgery and Pathology of the thyroid and parathyroid glands*, London, 1911.

(3) SWALE VINCENT et JOLLY. — *Journ. of Physiol.*, vol. XXXII, 1905, p. 65, et vol. XXXIV, 1906.

roïdectomisés ainsi que la suite des phénomènes pathologiques qui conduisent à la mort. Cependant, même si les parathyroïdes ont été détruites par cautérisation ou par ablation de la thyroïde, quand il était impossible d'atteindre le tissu parathyroïdien, SWALE VINCENT et JOLLY n'ont que 33 % de décès. Dans 2 cas, dont l'issue fut fatale ils trouvent les thyroïdes endommagées.

Il faut remarquer que dans le tableau dressé par les auteurs (p. 72, l.c.) chaque fois que les parathyroïdes ont été enlevées partiellement ou totalement par lobectomie partielle et par la méthode chirurgicale, on observe la mort des animaux (chats 21, 12, 27 et 28). Au contraire, quand la destruction est faite par cautérisation les animaux survivent toujours.

De leurs expériences, les auteurs anglais concluent, que dans la majorité des cas, aucun effet pathologique ne résulte de l'opération. Cette opinion est donc tout opposée à celle de GLEY, VASSALE et GENERALI (1) etc. Elle remet sur le tapis la dissociation du syndrome thyroïdoprive, elle repose la question de la « nécessité vitale » de l'intégrité des parathyroïdes.

A côté de GLEY nous venons de citer VASSALE et GENERALI ; ces expérimentateurs ont en effet confirmé, étendu et précisé (*abl. des parathyroïdes seules*) les recherches de GLEY, ils ont été les promoteurs principaux de la théorie de l'essentielle nécessité « des parathyroïdes pour la vie ». A ces deux chercheurs, VINCENT et JOLLY reprochent l'emploi de ciseaux courbes pour faire l'ablation des parathyroïdes internes. Avec de tels instruments, on devait avoir, disent-ils, des hémorragies considérables. Si l'hémorragie a été arrêtée par ignipuncture, la thyroïde a été gravement lésée ; d'autre part, l'usage de ciseaux courbes devait fatalement conduire à une considérable ablation de tissu thyroïdien, en même temps que des parathyroïdes internes. Ces objections n'ont, à notre sens, étant donnée notre pratique personnelle de la thyroïdectomie, aucune portée.

Chez les *Chats*, VINCENT et JOLLY n'ont vu ni myxœdème, ni crétinisme. Avec les *Chiens* leurs résultats sont : 5 morts et 1 survie après thyro-parathyroïdectomie totale. Avec les *Renards*, 4 cas = 4 morts ; les symptômes nerveux apparaissent très rapidement ; 5 heures après l'opération dans deux exemples. Dans un cas, pour lequel ils avaient supprimé fonctionnellement l'appareil thyro-parathyroïdien par ligature des vaisseaux et des nerfs glandulaires, ils n'observent pas d'accidents aigus, mais seulement de l'exophtalmie.

(1) VASSALE et GENERALI. — *Arch. Ital. de Biol.*, 1896, XXV, p. 459 ; XXVI, p. 61, et XXVIII, 1900, p. 154.

Chez les *Singes*, sur 7 cas, ils obtiennent une fois de la tétanie typique, une fois des trémulations; chez aucun animal, apparition de myxœdème, contrairement aux résultats de HORSLEY, MURRAY, EDMUNDS. Disons de suite qu'HALPENNY et GUNN (1) n'ont pas confirmé les résultats de VINCENT et son collaborateur.

Chez les *Rats*, tous leurs résultats de thyro-parathyroïdectomie totale sont négatifs; la même chose chez les cobayes, même 55, 53, 55 et 46 jours après l'opération.

Dans 1 cas pour lequel ils enlèvent le thymus, les thyroïdes et 5 ou 6 parathyroïdes séparées, ils notent seulement un léger stridor laryngé, sans doute occasionné par quelque lésion du nerf récurrent.

D'après SWALE VINCENT et JOLLY le lapin serait un mauvais exemple parce qu'on lèse le récurrent; cette opinion nous paraît mal fondée; nous avons enlevé les thyroïdes à nombre de lapins et nous les avons toujours vu survivre, pourvu qu'une parathyroïde externe soit laissée en place; ce qu'il faut, ce n'est pas tant faire attention au récurrent — qu'il ne faut pas négliger évidemment — mais c'est éviter de léser le paquet vago-sympathique et surtout ne pas toucher aux parathyroïdes externes quand on se propose de faire l'ablation des thyroïdes (avec les para-internes bien entendu) seules.

Dans des observations plus récentes (1906, *l. c.*) faites sur des *Macacques Rhesus* et des *Callothrrix*, VINCENT et JOLLY confirment leurs premières recherches, ils obtiennent :

Macacus 1. — Crise épileptiforme 20 jours après l'opération. Mort 32 jours après.

Macacus 2. — Tremblement des jambes 14 jours après l'opération. Survie.

Macacus 3. — Rien.

Macacus 4. — Trémulations, anorexie, 3 jours après l'opération. Survie.

Callothrrix 1. — Rien.

Callothrrix 2. — L'opération fut difficile; la thyroïde était diffuse, il y eut une grave hémorragie. L'animal eut des convulsions et mourut le 2^{me} jour; le nerf récurrent avait été pris dans une ligature.

Chez les animaux qui survivent, aucun symptôme de myxœdème.

De leurs sept expériences sur des *Chats* nous en retiendrons seulement 3 pour lesquelles la thyro-parathyroïdectomie fut totale. Dans un cas (exp. 2) ils obtiennent des symptômes nerveux typiques avec tétanie et trémulations; dans un autre (exp. 6) aucun symptôme pathologique ne se manifeste; dans l'expérience 7 qui fut réalisée

(1) HALPENNY et GUNN. — *Quart. Journ. of Physiol.*, vol IV, 1911, p. 237.

sur un jeune chat, l'animal mourut le même jour. Pour expliquer ce décès, VINCENT et JOLLY supposent qu'ils ont causé des désordres au cou, les tissus jeunes étant très délicats ; ils n'émettent pas l'hypothèse — plus vraisemblable que celle de la délicatesse des tissus — d'une sensibilité plus grande du sujet, en raison de son *Age*.

Sur 9 expériences avec des *Chiens*, 2 seulement succombent ; chez l'un on avait pourtant laissé deux parathyroïdes, chez l'autre on avait sans doute lésé les thyroïdes au cours de la cautérisation des parathyroïdes internes. Avec le *Canis latrans* (chien des prairies) qui est essentiellement carnivore, il y a un décès ; l'animal eut des attaques convulsives 20 heures après l'opération et plusieurs fois pendant les 2 jours qui suivent : il succombe 38 jours après sans infiltration cutanée ni myxœdème. Dans le second cas l'animal fut indemne, mais on avait probablement laissé une parathyroïde.

Avec les *Blaireaux*, sur 2 expériences, aucun résultat ; de même chez les *Rats*. Ainsi ce second travail renforce les premières conclusions de VINCENT et JOLLY à savoir que : chez les Carnivores la thyro-parathyroïdectomie complète est habituellement fatale, mais toutefois il y a beaucoup d'exceptions à cette règle. Ce qui est exceptionnel chez les Carnivores devient la règle chez les Mammifères en général ; c'est ainsi que plus de 51 % des chats, chiens, renards, singes, rats, cobayes ont survécu à l'opération pendant une longue période ; plus de 68 % n'ont montré aucun symptôme spécifique ; dans ce pourcentage les lapins ne sont pas comptés.

VINCENT et JOLLY acceptent donc les vues d'HORSLEY, mais ils les étendent aux parathyroïdes : d'après la résistance des animaux à la thyro-parathyroïdectomie, il y a des différences considérables entre les classes d'animaux et cela est aussi vrai que les parathyroïdes soient en discussion ou qu'elles soient omises. Ils attribuent le fort pourcentage de leurs résultats négatifs aux conditions favorables de propreté, de température, de régularité dans le régime dans lesquelles étaient tenus leurs animaux. Pourtant ils estiment qu'après parathyroïdectomie les animaux sont plus sensibles à la conjonctivite, aux maladies cutanées, à des cataractes d'origines variées ; cela indique que probablement les thyroïdes ont un rôle de protection contre les infections ; nous avons donné notre opinion sur ce point. Nous avons tenu à nous arrêter longuement sur ces recherches de VINCENT et JOLLY parce que les expériences faites par ces savants sont de celles dont les résultats négatifs méritent le plus de considération et aussi parce que, d'après leur nombre, les conditions individuelles paraissent être écartées. Toutefois, elles ne sont pas suffisamment démonstratives pour que nous puissions nous rallier aux conclusions de ces

expérimentateurs. Quant aux facteurs qui, d'après eux, auraient favorisé leurs expériences : propreté, régularité de température et de régime, nous pensons que c'est donner là beaucoup d'importance à des impedimenta expérimentaux dont tout physiologiste s'assure la collaboration ; tenir les animaux en état de propreté, dans des chambres chauffées ou fraîches, leur donner une nourriture saine et distribuer leurs repas à des heures régulières, cela n'est pas l'apanage du laboratoire de MM. VINCENT et JOLLY, et leurs résultats négatifs sont bien plutôt dus à des ablations incomplètes ou à du tissu parathyroïdien ignoré qu'aux petites causes auxquelles ils attribuent un si grand effet. (*Voir nos recherches personnelles sur les Singes*, p. 199.)

Malgré ces restrictions très sévères, on ne peut s'empêcher de considérer comme troublantes les conclusions de VINCENT et JOLLY et de penser avec FORSYTH (1) qui partage l'opinion de MUNK (2) : l'ablation de l'appareil thyroïdien est dangereux, mais n'entraîne pas fatalement la mort. D'aucuns préfèrent admettre que des conditions ignorées : tissu parathyroïdien accessoire, sexe, âge, alimentation, peuvent expliquer les résultats de VINCENT et JOLLY. Mais encore ces auteurs n'admettent pas certains de ces facteurs, ni l'âge ni le sexe n'influencent les résultats, disent-ils. Cette opinion est bien catégorique. Nous avons déjà signalé que RAYNAUD obtenait dans son traitement chirurgical du goitre chez le Chien de meilleurs résultats chez les Chiens d'âge moyen tandis que chez les animaux âgés de 3 à 4 mois la thérapeutique chirurgicale est toujours fatale. Nous savons aussi que BREISACHER obtenait une plus longue survie chez le Chien nourri de viande crue et de lait que chez le Chien alimenté de viande crue seule ou d'extrait de viande. Pour MOUSSU l'âge est aussi un facteur important, plus l'animal est jeune, plus il est sensible à l'ablation du système thyroïdien, HORSLEY partage cette opinion ; VASSALE et GENERALI admettent également que les vieux chiens souffrent moins que les jeunes de l'opération complète, la tétanie survient chez ces derniers plus sûrement et plus rapidement ; dans les 2 cas la diète carnée exclusive favorise l'issue fatale. BERKELEY et BEEBE (3) partagent tout à fait cette vue ; MOREL (4) de son côté nous dit que « la plupart du temps un chien adulte ou vieux ayant subi la *parathyroïdectomie pure* succombe en 9 jours. S'il s'agit d'un

(1) FORSYTH. — *Quarterly Journal. of Med.*, vol. I, p. 157, 1908.

(2) MUNK. — *Virchow's Archiv.*, CLI, 1897.

(3) BERKELEY et BEEBE. — *The Journal. of Med. Research.*, vol. XX, 1909, nouv. série, vol. XV, p. 148.

(4) MOREL. — *Les Parathyroïdes.*, 1912, Paris.

jeune chien la mort survient plus rapidement, en 6 jours... ; pour la *thyro-parathyroïdectomie totale* la mort survient en moyenne le 10^e jour pour les animaux âgés et le 6^e jour pour les jeunes. » Ce sont là des moyennes qui peuvent être prises comme normales ; elles concordent tout à fait avec les résultats que je relève sur mon cahier d'expériences personnelles, la survie de 10 jours paraissant d'ailleurs être un maximum ; en ce qui nous concerne personnellement, nous n'avons noté que rarement une survie de cette durée.

Tout récemment SIMPSON SUTHERLAND (1) s'est proposé d'examiner tout spécialement l'influence de l'âge sur les suites de la thyroïdectomie totale. SUTHERLAND opère des moutons et des agneaux ; il voit que l'ablation complète des thyroïdes et des parathyroïdes qui n'a pas d'influence sur les moutons adultes est toujours fatale chez les jeunes ; chez les agneaux eux-mêmes les plus jeunes meurent plus vite que les plus âgés. Examinant l'influence du régime alimentaire, SUTHERLAND n'est pas enclin à reconnaître à ce facteur une grande importance. Pour BREISACHER, VERSTRAETEN, VANDERLINDEN, HALSTED et d'autres, le régime lacté facilite la survie ; alors, comment concilier la mortalité des agneaux nourris avec du lait avec la survie des moutons adultes ; cette conciliation est surtout difficile avec la théorie de MAC CALLUM sur le rôle des sels de calcium, le lait étant un aliment riche en chaux.

Discutant la possibilité d'avoir laissé à ses moutons une ou plusieurs parathyroïdes, SIMPSON constate l'impossibilité d'affirmer une ablation totale. Pourtant, puisque les agneaux meurent, il faut admettre que la thyro-parathyroïdectomie a bien été totale ; or, cette opération est beaucoup plus difficile à réaliser que chez les moutons dont les glandes sont nettement accessibles et très visibles. Les expériences de SIMPSON SUTHERLAND ne sont donc pas en faveur de la « nécessité » de l'appareil parathyroïdien pour la vie de l'individu, chez le Mouton ; mais elles sont en faveur de cette opinion pour l'Agneau. Au contraire, chez le Chien, encore que cet expérimentateur n'ait eu que 50 % de cas mortels (sur 50 opérés), il admet que ses résultats appuient l'opinion précitée ; en réalité, ces résultats plaident aussi bien pour que contre cette théorie.

Aux expériences de SIMPSON SUTHERLAND sur les agneaux allaités, on peut opposer celles de PARHON et GOLDSTEIN (2) sur les petits chats. En opérant des chatons, encore à la mamelle, PARHON et

(1) SIMPSON SUTHERLAND. — *Quarterly. Journal. of exp. Physiol.*, vol. VI, N° 2, p. 119 ; 1913.

(2) PARHON et GOLDSTEIN. — *C. R. Soc. Biol.*, 28 janvier 1909, vol. LXVI, p. 330.

GOLDSTEIN ont constaté que chez eux les phénomènes convulsifs faisaient presque complètement défaut, on n'observait qu'une certaine rigidité des muscles, mais par contre on note un ralentissement de la croissance ; sur 7 animaux totalement éthyroïdés, un seul succombe après 2 jours ; trois survivent respectivement 22, 28 et 44 jours. Les trois autres furent sacrifiés 40, 51 et 53 jours après l'opération ; par contre, 2 jeunes chats qui suivaient un régime plutôt carné ne survécurent que 4 et 5 jours après l'opération.

Il en résulte — en admettant qu'il n'y ait pas eu chez les animaux survivants de tissu parathyroïdien thymique — que l'allaitement maternel exerce une influence favorable des plus manifestes sur l'évolution des phénomènes consécutifs à la thyro-parathyroïdectomie totale et prolonge beaucoup la durée de survie ; certaines altérations, entre autres celles des capsules surrénales peuvent manquer chez les animaux allaités par leur mère. Sur cette influence favorable de l'allaitement maternel on ne peut faire que des hypothèses ; il est possible qu'elle s'exerce par l'intermédiaire d'une hormone maternelle passant dans le lait ou bien par une diminution de la toxicité du contenu intestinal ; cette dernière suggestion est celle de BLUM ; pour PARHON et GOLDSTEIN les deux causes peuvent intervenir. D'autre part la constance de leurs résultats leur fait rejeter la possibilité de l'existence de parathyroïdes aberrantes non extirpées ; ces faits sont en définitive peu favorables à l'« essentielle nécessité » des parathyroïdes pour la vie.

Avant d'examiner les faits qui ont été invoqués pour la théorie de la « nécessité vitale » des parathyroïdes (Voir chapitre : Insuffisance parathyréoprive) et qui ont permis de dissocier (MOUSSU) le syndrome thyréoprive des premiers expérimentateurs en syndrome thyréoprive proprement dit et syndrome parathyréoprive, je désire signaler les quelques résultats personnels obtenus dans ces derniers mois sur les poulets.

ABLATION DE L'APPAREIL THYRO-PARATHYROÏDIEN CHEZ LES OISEAUX

L'étude des suites que comporte l'ablation de l'appareil thyro-parathyroïdien chez les Oiseaux a déjà été réalisée par ALLARA (1) qui a fait des thyroïdectomies sur le Poulet sans observer d'accidents consécutifs ; par EWALD et ROCHWELL (2) qui, sur le Pigeon, n'ont

(1) ALLARA. — *Lo sperimentale.*, 1885.

(2) EWALD et ROCHWELL. — *Archiv. für die gesammte Physiol.*, 1890.

eu que des résultats négatifs, par MOUSSU (1) qui a pu obtenir des troubles trophiques chez le Poulet par l'ablation des thyroïdes. Les premières expériences d'extirpation de parathyroïdes chez un Oiseau sont de JOUTY (2). Cet auteur a fait cinq expériences sur lesquelles il a eu un résultat positif (exp. V), un demi-résultat (exp. III) et 3 résultats négatifs (exp. I, II, IV). Dans la première expérience JOUTY ne pense pas avoir enlevé tout le système parathyroïdien, mais seulement les 2 thyroïdes ; pour l'expérience II, même doute ; dans l'exp. III, JOUTY rapporte le cas d'un coq chez lequel, avec certitude, il a fait l'ablation de deux grosses glandules parathyroïdiennes, l'animal a montré de la somnolence, de l'apathie, une démarche ataxique, quelques tremblements musculaires, de la diarrhée ; trois jours après l'opération les phénomènes régressent, en huit jours, l'animal est redevenu normal, il a conservé toutefois une certaine difficulté pour la marche. Voici une expérience qui paraît positive, pour nous elle est sans valeur étant donné le fait que vers la fin de l'opération « une grosse hémorragie s'étant déclarée à droite, nous avons lié de ce côté la carotide ». Les symptômes signalés par JOUTY sont dus au choc opératoire, pas plus ; quand nous commençons nos recherches sur les thyroïdes d'Oiseaux et que notre technique n'était pas très sûre, nous avons eu des phénomènes analogues — *chez des animaux auxquels nous ne faisons aucune ablation* — mais que nous avons tenu longtemps sous le scalpel.

Dans l'exp. IV de JOUTY, doute encore au sujet de la destruction des parathyroïdes à droite.

Dans l'exp. V « l'auteur détruit tous ces organes parathyroïdes et thyroïdes, « au moyen d'une pince hémostatique portée au rouge ». L'animal présente deux jours après l'opération des phénomènes nerveux remarquables dont la description est copiée sur celle de la crise tétanique du chien parathyréoprive : « La poule est étendue sur le flanc, les pattes dans l'extension complète, paralysées et contracturées. De temps en temps son corps tout entier est secoué par une crise convulsive ; la tête et le cou sont portés en arrière, dans l'extension forcée et avec des mouvements cloniques, les plumes s'agitent comme si un violent frisson passait à travers la peau. Cette crise dure une demi-minute environ, après quoi l'animal tombe dans un profond état d'abattement. »

Voici donc un fait positif, schématique ; il eût été intéressant de multiplier les essais. Les phénomènes de tétanie observés chez les

(1) MOUSSU. — *Thèse de Paris*, 1897, et *Soc. Biol.*, 1896-1897.

(2) JOUTY. — *Thèse de Lyon*, 1903.

Oiseaux reposent actuellement sur cette unique expérience ; or « la technique de la pince hémostatique chauffée au rouge » enlève beaucoup de sa valeur à ce fait positif ; qu'on se rapporte à ce que nous avons dit de la situation des thyroïdes et parathyroïdes de la poule et à leurs relations si intimes de voisinage avec les gros vaisseaux carotide, jugulaire, et les nerfs qui les accompagnent. Nous ferons un autre reproche à ces expériences, c'est celui du manque de résultats d'autopsies pour les exp. I, II, III et IV ; il ne fallait pas se contenter de penser que l'ablation des parathyroïdes avait été incomplète, il fallait vérifier cette hypothèse.

Recherches personnelles.— Nous avons déjà vu, quand nous avons traité des réactions d'immunité chez les poules éthyroïdées, infectées de *Spirochæta Gallinarum* que les poules adultes supportent sans aucun dommage l'ablation des deux thyroïdes et d'un groupe parathyroïdien ; nous allons donner les résultats obtenus après l'ablation complète des parathyroïdes et des thyroïdes. Nos ablations ont toujours été faites au bistouri et à la pince, nous avons rejeté, après en avoir vérifié les effets désastreux, le procédé de vivisection de Jouty, « avec une pince hémostatique chauffée au rouge ». La destruction ignée des glandes, chez la poule, est inapplicable, même avec une fine pointe de thermocautère, cette destruction devant toujours être faite en aveugle ; il faudrait pour se servir de cette méthode faire usage d'une longue pointe qui pourrait être guidée avec quelque certitude, mais il faudrait compter sans les mouvements de l'animal et sans les battements rythmiques de la paroi du sac axillaire qui recouvre les glandules au fur et à mesure qu'on les met à jour. La technique employée par nous est la suivante : Nous faisons nos expériences sur des animaux à jeun ou normalement alimentés ; nous recommandons de faire jeûner les animaux pendant 24 heures, on évite ainsi les embarras causés par le jabot, quand il est bourré de grains ; les animaux seront anesthésiés ou non ; les poules supportent parfaitement l'anesthésie par l'éther, celle-ci est rapide, on l'entretient au cours de l'opération par quelques inhalations ; le champ opératoire est débarrassé de ses plumes ; on plumera la région comprise dans un plan limité en bas par une ligne horizontale passant au niveau de l'apophyse épisternale, en haut par une parallèle à cette ligne passant par les articulations des deux ailes ; l'intervention a lieu dans cet espace limité entre l'apophyse épisternale en bas et par les os de l'épaule à droite et à gauche ; on nettoie au tampon imbibé d'alcool la peau comprise entre les deux scapulum ; le champ est limité par des compresses stérilisées ; ajoutons que cette dernière précaution ne nous a pas paru nécessaire quand on avait soin de plumer largement l'animal, de bien désinfecter la peau, et aussi quand l'opérateur prenait les soins personnels nécessaires pour ses mains et ses instruments ; nous n'avons jamais eu de suppuration.

L'animal est placé sur le dos les ailes attachées à leur base ; on place la poule à l'extrémité d'une table de façon que le cou pende légèrement en dehors, un aide maintient l'animal par la crête avec sa main gauche et par les pattes avec sa main droite ; le corps est maintenu en extension par une traction légère.

L'opération est ainsi conduite ; incision de 5 % partant de l'apophyse épisternale et dirigée sur la ligne médiane ; les deux bords de la peau sont pincés chacun avec une pince hémostatique qui retombant de chaque côté fait office d'écarteurs. On tombe après l'incision sur une grosse masse adipeuse dont on se débarrasse autant que possible et avec précaution ; cette masse de graisse enlevée on aperçoit à gauche la veine jugulaire avec des lobules thymiques dans son voisinage immédiat ; on suit le trajet de la jugulaire jusqu'à une mince membrane qui est la paroi du sac cervical. Cette paroi forme le fond de l'enton-

noir dans lequel on opère ; on la débarrasse soigneusement et délicatement des amas graisseux qui peuvent y être adhérents. Ce nettoyage fait — quelquefois il est inutile — on remarque à travers la paroi transparente du sac cervical et sur le bord interne de la jugulaire un petit organe de couleur rouge violacé, c'est la thyroïde ; elle peut être entièrement recouverte par le sac ou le dépasser un peu. Il faut donc dégager la thyroïde ; cette opération est simple ; les deux doigts, index et médius de la main gauche étant dans le fond de la plaie, on attire un peu à soi les tissus (en évitant d'appuyer sur la trachée). On a devant soi le sac cervical qui bat régulièrement ; avec une pince garnie de coton on décolle la paroi du sac de la thyroïde que cette paroi recouvre comme le prépuce recouvre le gland, sans contracter d'adhérences réelles avec la glande ; on libère la thyroïde aussi complètement que possible en repoussant le sac cervical. Cette opération peut se faire sans endommager le sac.

La thyroïde étant en dehors, la masse musculaire sous-jacente est attirée avec les doigts de façon à rapprocher la glande. On passe alors (après avoir dégagé les deux pôles de leurs adhérences vasculaires) un fil à chaque extrémité de la glande. Au pôle supérieur on remarque une courte veinule qui va de ce pôle à la jugulaire, on place le fil au niveau de cette veinule ; celle-ci sera liée ; on trouve donc une sorte de pédicule formée par cette veinule et par quelques fibres musculaires et conjonctives comprises intentionnellement dans la ligature. La même opération sera répétée au pôle inférieur ; la formation du pédicule inférieur est beaucoup plus délicate, l'opérateur est en effet toujours gêné par les pulsations du sac aérien ; on immobilise ce sac en le repoussant avec le médius, tandis que l'index attire un peu à lui la thyroïde ou plus exactement toute la masse musculaire. Quand on a réussi le passage de ces deux fils, la glande est alors bien limitée ; les deux fils sont réunis dans la main gauche et la glande soulevée. Le temps délicat de l'opération est arrivé ; il s'agit en effet de décoller la thyroïde de ses adhérences avec la jugulaire. Ceci ne se passe habituellement pas sans de petites hémorragies venues de la glande, quand les ligatures inférieures et supérieures ont été mal posées ; ces hémorragies sont sans gravité, elles ne nécessitent aucune recherche ni ligature ; ce qui est beaucoup plus grave c'est une déchirure de la jugulaire dont le résultat immédiat est l'inondation du champ opératoire ; dans cette éventualité ou pourra faire une ligature ; mais, le plus souvent, en procédant avec précautions, sans hâte, on arrive à libérer la thyroïde sans hémorragie notable, sans aucune hémorragie même ; dans ce but il ne faut se servir ni de ciseaux, ni de bistouris, ni de pinces à extrémités trop effilées, mais d'une petite pince à extrémités recourbées et à pointes mousses.

L'opération ci-dessus décrite sera recommencée à droite ; ici le champ est moins net, on est gêné par le jabot et l'œsophage qui seront réclinés sur la gauche, le plus possible. L'ablation des parathyroïdes sera vite faite ; le tout est de les reconnaître. Dans certains cas elles font corps avec le pôle inférieur de la glande, on peut les enlever en même temps. Leur recherche nécessite souvent une éventration plus ou moins importante du sac aérien ; nous n'avons jamais hésité à faire cette éventration, même large. Les parathyroïdes sont facilement reconnues, par leur aspect globuleux et leur situation sur la carotide le plus souvent. Quand elles ont été repérées, on répète l'opération qui consiste à attirer à soi la masse musculaire au moyen de l'index placé à plat sur la surface de l'espèce d'entonnoir au fond duquel sont placées les glandes à enlever. Pour les enlever on les pince avec une petite pince à dissection et on les arrache doucement ; nous avons quelquefois poussé le luxe jusqu'à prendre la masse parathyroïdienne entre 2 ligatures ; mais cette manœuvre est tout à fait inutile.

Nous avons eu très souvent des opérations sans hémorragie ; la seule hémorragie à craindre est celle de la jugulaire qui se produit au moment de l'ablation de la thyroïde ; l'arrachement des parathyroïdes ne nous a jamais occasionné d'accident. Pour la suite des recherches un animal qui avait saigné notablement au cours de l'ablation glandulaire n'était pas gardé.

On suture : deux plans musculaires et un plan cutané. Quand l'opération a été bien conduite l'animal ne présente aucune gêne ; il va, vient, court tout aussitôt après. Si l'opération a été de quelque durée, l'animal peut présenter quelques symptômes de parésie des membres postérieurs, due à la position ; s'il y a eu éventration des sacs, l'animal peut respirer plus ou moins péniblement, mais ce symptôme qui se traduit par des mouvements répétés et assez rapides d'ouverture et de fermeture du bec, ne dure habituellement pas.

Voici le détail de nos expériences concernant de jeunes animaux.

Exp. 1. — 29 juillet. — Poussin de 230 gr. — Ablation totale de l'appareil hyro-parathyroïdien. Au cours de l'intervention on crève le sac cervical gauche.

2 août. — L'animal pèse 225 gr., il est affaîssi, les yeux clos, parésie prononcée ; quand on pousse l'animal, il tombe et pique du bec sur la table. Placé sur le côté, il peut toutefois se relever ; si on répète cette manœuvre plusieurs fois de suite, il reste affaîssi en décubitus latéral, il se fatigue donc très rapidement. On note de la flexion des doigts et du tremblement permanent ; l'animal est très sensible aux excitations cutanées.



Fig. 36

Deux Poussins opérés de T. P. totale et le témoin sur le deuxième plan (*Original.*)

3 août 1913. — L'animal a sa tête rentrée dans le cou, les plumes sont hérissées, la flexion des fléchisseurs est très exagérée ; tombé de la table d'examen, l'animal étend les ailes, esquisse un battement et retombe lourdement sans voler. La température est de 38°. On photographie l'animal ce jour. (*Fig. 36*)

4 août. — Toujours très abattu, la parésie paraît toutefois s'amender légèrement. Température : 37°5, poids : 178 gr.

5 août. — L'animal succombe dans la soirée.

Autopsie. — Pas de suppurations de la plaie ; pas trace de thyroïdes ni de parathyroïdes. Survie : Sept jours.

Exp. II. — 29 juillet. — Poussin 210 gr. — *Ablation totale de l'appareil thyro-parathyroïdien.* Les 2 sacs cervicaux sont largement ouverts au cours de l'intervention. Après l'opération l'animal paraît asphyxique, il a des inspirations violentes.

30 juillet. — L'animal est tout à fait bien, il court dans sa cage, s'alimente normalement.

2 août. — Animal abattu, pas de tremblements des doigts ni de fibrillations musculaires ; pas de parésie sensible ; il court après les grains qu'on lui jette ; toutefois la démarche est incertaine, titubante ; on note de la faiblesse musculaire, mais pas d'incoordination motrice accentuée ; température : 37°5.

4 août. — On trouve l'animal mort. Son gésier est bourré de grains et de pâtée (pain et œufs).

Autopsie. — Rien du côté de la plaie. Pas de thyroïdes ni de parathyroïdes. Survie : Six jours.

Exp. III. — 18 août. — *Ablation des parathyroïdes, conservation des thyroïdes.* Au cours de l'intervention les 2 sacs cervicaux sont ouverts. On a aussi une petite hémorragie veineuse qui s'arrête d'elle-même ; on nettoie la plaie des caillots et on suture comme toujours, 2 plans musculaires et un plan cutané. Le 18 août l'animal pesait 382 gr., sa température était de 42°1. Le 29 août : poids, 460 gr. Le 6 octobre : poids, 621 gr. L'animal est sacrifié.

A l'autopsie. — A gauche, thyroïde de grosseur normale ; a droite, toute petite thyroïde. Pas de parathyroïdes visibles.

Exp. IV. — Poussin 310 gr. — 18 août. — Découverte des glandes thyroïdes et parathyroïdes sans ablation ; large ouverture des deux sacs cervicaux. Le 6 octobre l'animal pèse 900 gr. La destruction des sacs n'intervient donc pas dans les phénomènes pathologiques constatés pour I et II.

Exp. V. — 17 octobre. — Poule 1215 gr. — Thyro-parathyroïdectomie totale : les glandes sont prélevées entre ligatures et fixées au bichromate-formol ; à droite légère hémorragie facilement arrêtée.

18 octobre. — Animal très vif, court, vole ; s'alimente bien. Comparé à un animal normal, on a l'impression que l'animal a de la raideur des pattes ; pourchassé, il s'arrête subitement et prend des attitudes stéréotypées.

19 octobre. — 1.200 gr., même état ; anorexie.

20 octobre. — L'animal saute hors de sa cage et vole pour se reposer sur une autre cage située à 1^m25 du sol environ. D'abord mouvements rapides, puis les mouvements se ralentissent. On note des contractions exagérées des fléchisseurs des doigts, la démarche est saccadée ; attitude stéréotypée, une patte sur le sol, l'autre en flexion forcée, flexion de tous les segments du membre, y compris les doigts.

22 octobre. — Rien de particulier, simplement des attitudes catatoniques ; l'animal pèse 1.200 gr. ; s'alimente bien.

24 octobre. — Tremblement des pattes, fibrillations des muscles de la cuisse ; pour bien se rendre compte de ces faits, il faut saisir l'animal à la base des ailes et examiner soigneusement les pattes, l'animal étant placé le ventre en l'air. Ces trémulations sont d'ailleurs faibles, mais nettes ; une poule normale, placée dans cette position peut avoir quelques tremblements analogues des pattes, mais on n'observe pas les trémulations fibrillaires ; d'ailleurs, en résumé, peu de chose.

27 octobre. — Animal placé sur le dos présente de la trépidation épileptoïde des pattes ; on note aussi des secousses brusques de l'épaule droite ; de la diarrhée séreuse, de l'horripilation surtout marquée sur la tête et le cou. Poids : 1.300 gr.

28 octobre. — Mêmes phénomènes ; poids : 1.390 gr.

6 novembre. — Diarrhée, frissons horripilateurs ; secousses de l'épaule ; plus rien dans les pattes.

19 décembre. — Animal fortement engraisé, ne présente plus aucun phénomène ; il pèse 2.080 gr. On fait ce jour l'ablation du thymus. Large ouverture s'étendant de la pointe épisternale à la base du crâne ; le thymus n'existe pour ainsi dire plus ; on trouve seulement deux lobules noyés dans une masse graisseuse qui occupe la situation du thymus le long de la jugulaire. On enlève toute la graisse du cou soit : 32 gr. de graisse ; suture.

21 décembre. — L'animal paraît triste mais s'alimente bien. Après une période d'amaigrissement, l'animal a repris peu à peu son poids.

Exp. VI. — 22 octobre. — Poule 1.600 gr. — Ablation des thyroïdes droite et gauche, de deux parathyroïdes à droite, de deux à gauche plus un petit nodule sus-carotidien. Opération sous anesthésie par l'éther ; nous avons donc enlevé 5 glandules. Aucune suite opératoire immédiate ; l'opération s'était faite dans des conditions particulièrement bonnes.

24 octobre. — Rien d'anormal. L'animal s'alimente d'une façon intense ; le gésier forme une bosse de la grosseur d'une tête de fœtus.

28 octobre. — Rien de net ; nous signalons toutefois de l'horripilation des plumes du cou et des épaules.

6 novembre. — Légère diarrhée. Rien comme phénomènes nerveux.

18 décembre. — L'animal est très vigoureux, les plumes sont brillantes, la crête rouge-vif ; cette poule pèse 2.150 gr.

20 janvier. — L'animal se cachectise.

Nous pourrions donner quatre autres protocoles expérimentaux analogues à ce dernier et concernant comme lui des poules adultes (1.500 à 1.480 gr.) Que conclure de ces faits ? Il nous paraît difficile d'admettre « la nécessité vitale » de l'appareil parathyroïdien chez les oiseaux, mêmes jeunes, c'est une première conclusion.

Une seconde c'est que l'appareil parathyroïdien doit être en fonctionnement peu actif chez les poules, puisque son ablation fut suivie ou de résultats négatifs ou de petits phénomènes qui ne compromettent jamais la vie de l'animal, au moins chez les adultes.

Chez les jeunes, l'ablation totale de l'appareil thyro-parathyroïdien est dangereuse ; quand celle-ci occasionne la mort, le tableau clinique est toujours peu sensationnel, très différent de celui observé chez les mammifères, le chien par exemple, et surtout le singe (voir nos expériences sur le *Macacus cynomolgus*, p. 199.)

Donc, nous concluons que les jeunes oiseaux sont beaucoup plus susceptibles que les oiseaux adultes, lesquels sont, à proprement parler, indifférents à la déficience de l'appareil thyro-parathyroïdien. Il faut ajouter que chez les jeunes l'ablation des parathyroïdes n'entraîne pas fatalement la mort, mais retarde le développement.

Nos résultats sont donc, comme on le voit, très différents de ceux obtenus par JOURY ; l'état convulsif aigu obtenu par lui, chez la poule, est donc extrêmement rare ; nous ne nions pas qu'il puisse exister, nos expériences n'étant pas assez nombreuses, mais le cas unique de JOURY nous laisse dans le doute. Evidemment, nous ne pouvons pas être certains de n'avoir pas laissé une parathyroïde ou du tissu parathyroïdien diffus ; mais ce dont nous sommes certains c'est d'avoir toujours enlevé le tissu parathyroïdien accessible, même situé sur la crosse de l'aorte, à droite, comme nous l'avons vu deux fois.

En résumé, les faits exposés dans ce chapitre peuvent être schématisés dans les propositions suivantes :

1° L'ablation de l'appareil parathyroïdien, ou mieux de l'appareil thyro-parathyroïdien entraîne presque toujours mais non pas fatalement la mort des Mammifères.

2° Les animaux jeunes sont plus sensibles que les animaux adultes à la privation des sécrétions thyro-parathyroïdiennes.

3° Le régime lacté, surtout le lait maternel, favorise la survie des animaux opérés des parathyroïdes ou de l'appareil total ; le régime carné raccourcit la durée de survie.

4° Les Oiseaux peuvent présenter à la suite de l'ablation des thyroïdes et des parathyroïdes des phénomènes nerveux analogues à ceux observés chez les Mammifères. Ce cas est exceptionnel (1 cas connu).

5° D'une façon générale les Oiseaux adultes sont peu sensibles à l'ablation de la totalité des thyroïdes et parathyroïdes ; cette ablation n'est habituellement suivie d'aucun trouble apparent ou seulement de petits phénomènes pathologiques, fugaces et temporaires.

6° Les jeunes poussins sont au contraire sensibles à l'ablation de l'appareil thyro-parathyroïdien ; celle-ci n'entraîne pas fatalement la mort, mais la provoque le plus souvent à bref délai.

Quand nous aurons étudié les phénomènes d'insuffisance parathyroïdienne, dans leur détail, nous verrons s'il convient d'admettre ou de ne pas admettre, comme conclusion générale, la première proposition de ce résumé.

2° INSUFFISANCE THYROÏDIENNE PROPREMENT DITE

a) Insuffisance thyroïdienne spontanée

Historiquement, la connaissance des symptômes pathologiques résultant d'une insuffisance thyroïdienne est d'origine clinique. Depuis HIPPOCRATE, les médecins avaient signalé les tares de certaines races aux formes épaisses, à l'esprit lourd, menant une vie misérable, toute végétative. Plus près de nous, J. SIMLER dans le Valais, FÉLIX PLATNER dans le canton de Bâle, étudièrent ces individus et définirent les caractéristiques du *Crétinisme*. Les travaux de SAINT-LAGER (1867), de BAILLANGER (1873), de COMBE, etc., ont établi que chez tous les crétins les troubles observés sont dus à une insuffisance de la sécrétion thyroïdienne ; il s'agit là du crétinisme lié au goitre endémique.

Quand la sécrétion thyroïdienne fait complètement et chroniquement défaut on désigne ce cas sous le nom d'*Athyréose*, celui d'*Hypothyréose* caractérise une déficience certaine et marquée mais non absolue.

Nous avons rappelé qu'en 1873, GULL de Londres décrivait d'après cinq observations recueillies chez des femmes d'un certain âge, un syndrome particulier, caractérisé par l'empâtement et l'épaississement de la peau, par l'idiotie crétinoïde et la cachexie progressive. Pour ce syndrome nous savons que ORD propose en 1877 le nom de myxœdème, en raison de la grande quantité de mucine (?) ou d'une substance analogue à la mucine que les téguments de ces malades renferment ; ORD décrit dans cette maladie des lésions de la thyroïde.

Pour GULL le myxœdème, qualifié de « *myxœdème spontané* » était l'apanage de la vieillesse. On sait, depuis les recherches de BOURNEVILLE et OLLIER (1880), que le myxœdème spontané peut également se rencontrer chez l'enfant où il coexiste le plus souvent avec l'Idiotie (*Idiotie myxœdémateuse*).

Quelque temps avant les recherches de BOURNEVILLE et OLLIER, CHARCOT, en 1897, avait également étudié, sous le nom de *cachexie pachydermique*, le myxœdème spontané. CHARCOT fait publier une première observation de cachexie pachydermique par BALLET (1881), puis il publie lui-même ses observations personnelles, et montre que cette maladie n'est pas le privilège exclusif de la femme, comme l'affirmaient les auteurs anglais. L'étude de la nouvelle maladie se poursuit ensuite en Allemagne avec VIRCHOW puis en Amérique avec DUCKWORTH et DE HAMMOND.

INSUFFISANCE THYROÏDIENNE SPONTANÉE (MYXŒDÈME) CONGÉNITALE OU ACQUISE CHEZ L'HOMME

Le syndrome myxœdémateux peut se manifester dans les premières semaines qui suivent la naissance ; l'enfant naît myxœdémateux. Il ne se développe ni intellectuellement, ni physiquement ; nanisme et idiotie impriment à cette forme un caractère très spécial qui répond à l'idiotie congénitale de BOURNEVILLE.

Chez l'enfant myxœdémateux, examiné vers l'âge de 2 ans, on observe une tête en général volumineuse, tantôt aplatie en arrière, tantôt aplatie en avant, moins souvent dans le sens latéral ; souvent en forme de pain de sucre ; le front est petit et plat, la face est large, arrondie « en pleine lune » selon l'expression de W. GULL ; le nez est camard, la dentition quand elle existe, est très retardée.

Les troubles trophiques sont très prononcés : peau crayeuse, blanchâtre, hérissée de plis épais, de bourrelets, les joues sont épaisses, soufflées, couleur de cire, œdématisées ; cet œdème est dur, élastique, ne gardant pas l'empreinte du doigt. Souvent la peau de la face et des

maines est violacée, couverte de crevasses et d'escharres. Les cheveux sont rares, raides, ternes, disposés en touffes irrégulières sur le sommet du crâne, le front et les tempes sont dégarnis ; pas ou peu de cils, pas ou peu de sourcils ; les ongles sont cassants, striés. Les paupières sont œdématisées, légèrement cyanotiques, elles paraissent rétrécir l'ouverture palpébrale, l'enfant fait les « yeux en coulisse ». Les muqueuses sont également œdématisées, sèches, ainsi que les téguments par suite de l'atrophie des glandes destinées à les lubrifier.

LÉON BÉRARD (1) a fait une description très imagée de l'enfant myxœdémateux : « L'aspect de ces enfants est tel qu'on ne l'oublie pas. Sur un corps de gnome rabougri et comme gonflé, la tête énorme, asymétrique, frappe le regard. La face inerte est figée dans une expression d'hébétude absolue. Sur le front bas et fuyant, parfois au contraire sous une voûte crânienne bombante et dénudée, les paupières bouffies s'entr'ouvrent à peine sur des yeux morts. Entre les joues pendantes, flasques, plissées, on distingue mal le nez court, épaté du bout. La bouche bordée de lèvres énormes, bleuâtres, ne peut contenir une langue épaisse, violacée, sèche malgré l'écoulement perpétuel de salive. Les dents sont absentes ou peu nombreuses, irrégulières, rapidement cariées ; la seconde dentition ne se fait pas. De larges oreilles épaisses donnent encore un aspect plus bestial à cette face humaine. Elles s'attachent lourdement au-dessus d'un cou engoncé, que bossellent latéralement des amas lipomateux, tandis qu'en avant on cherche vainement le relief de la thyroïde absente.

Le thorax mal venu, au rachis dévié, aux côtes aplaties, semble écrasé par la tête. Le ventre proéminent, parfois plissé en tablier, déborde le bassin rétréci dans tous ses diamètres. Du périnée émergent de vagues apparences d'organes génitaux.

Les membres courts, maladroitement modelés, parfois tout en longueur ou au contraire ridiculement grêles, décrivent lentement des gestes incoordonnés. Les mains gonflées, aux doigts courts et boudinés, ont parfois l'aspect en bêche de l'achondroplasie. Les pieds tassés, courts, aux orteils rudimentaires, supportent mal des jambes de pachyderme ; ou bien ils semblent trop lourds pour des mollets en fuseau ; ils n'assurent qu'un équilibre précaire à ces malheureux idiots ». La description est typique.

Quand le myxœdème ne débute que 12 à 18 mois après la naissance l'enfant est capable d'être éduqué ; il est sensible aux bruits extérieurs, est susceptible d'une apparence d'émotivité ; il reconnaît ses parents, leur sourit ; ils ont moins « cet air de dignité et d'importance

(1) L. BÉRARD. — Myxœdème ; *Traité de Chirurgie Le Dentu et Delbet*, 1908.

digne d'un grand personnage » (VOISIN), cette indifférence à tout ce qui les entoure, rencontrés chez les myxœdémateux congénitaux.

Les conséquences psychiques du myxœdème décroissent avec l'âge de l'apparition de cette affection. Survenant dans la première enfance ou l'adolescence, il n'est pourtant pas compatible avec un développement normal de l'intelligence ; l'enfant est un « arriéré » d'autant plus que l'affection s'est installée à un plus jeune âge.

Les stigmates habituels de l'état d'athyréose spontanée chez un jeune sujet ou un adolescent sont : compréhension et élocution lentes, mémoire paresseuse, impossibilité ou extrême difficulté de combiner les nombres ; par ailleurs l'acuité des différents sens est amoindrie, on observe souvent de la surdité, de la surdi-mutité suivant l'époque de l'affection ; en vieillissant ces malades conservent leur aspect infantile : pas de poils, pas de puberté, voix eunuquôide ; chez les garçons les testicules sont petits et fréquemment en ectopie.

La vie des myxœdémateux congénitaux est en général courte ; ils offrent une réceptivité facile et une prédilection marquée pour les affections des organes respiratoires (BREITEL) (1) ; ils sont souvent tuberculeux et meurent dans le marasme.

Anatomie Pathologique. — La lésion pathognomonique essentielle pour que le syndrome myxœdémateux apparaisse, c'est l'absence ou l'altération physiologique de la thyroïde. Dans la forme congénitale, cet organe est souvent absent en effet ; d'autres fois il est remplacé par une lamelle de tissu conjonctif peu visible ou enfin par du tissu adipeux sans artère thyroïdienne. Dans la forme acquise on observe le plus souvent des lésions atrophiques ; la glande est tantôt réduite à une petite masse dure, fibreuse, cirrhotique, tantôt c'est une tumeur goitreuse de nature colloïde (KOCHER) ; au point de vue fonctionnel, elle n'existe pas.

Sur une coupe de peau myxœdémateuse on constate un épaissement du tissu conjonctif ; fibres et fibrilles conjonctives sont gonflées ; elles sont dissociées et fortement séparées par une substance dans laquelle on aurait trouvé de la mucine. Les glandes sudoripares les glandes sébacées, les follicules pileux sont atrophiés.

Dans les formes acquises à un âge assez avancé, les premières lésions de la thyroïde sont des lésions de thyroïdite parenchymateuse et interstitielle, avec tendance à la sclérose.

Chez l'adulte, le myxœdème atrophique survient vers l'âge de 50 à 60 ans ; il débute sans troubles apparents, souvent à la suite d'une maladie infectieuse ; il progresse lentement, son évolution

(1) BREITEL. — *Thèse de Médecine, Paris 1903.*

demandant parfois dix et même vingt années. Quand il est établi, le malade rappelle dans son aspect physique le myxœdémateux infantile : face étalée, gonflée, regard stupide, hébété; poils secs, cassants, ongles fragiles. La face est empâtée ainsi que les segments terminaux des membres par une induration myxœdémateuse. Alors que les glandes sudoripares sont atrophiées ou ne fonctionnent plus, les glandes salivaires, les glandes muqueuses nasales hyperfonctionnent. La salive, le mucus nasal s'écoulent à la moindre excitation réflexe (froid) ou morale (émotion). L'intelligence est le plus souvent très affaiblie, la mémoire infidèle. A ces troubles s'ajoutent la faiblesse musculaire, l'incoordination motrice, l'atténuation des réflexes; l'anorexie, le dégoût de la viande, la constipation. A côté de telles athyréoses progressives totales, on a classé des athyréoses frustes sur lesquelles il n'est pas utile d'insister dans ce travail.

Pathogénie du myxœdème atrophique chez l'homme. — Elle n'est pas connue; on a accusé la syphilis, la tuberculose, l'alcoolisme des ascendants, c'est-à-dire la triade classique cause des déchéances humaines.

Mais il semble que beaucoup d'infections peuvent entraîner la dégénérescence myxœdémateuse. On l'a vu dans le paludisme, dans une maladie à trypanosomes, la maladie de CHAGAS, causée par le *Trypanosoma Cruzi* et dans laquelle des lésions de thyroïdite avec myxœdème hypertrophique se trouvent fréquemment chez l'enfant.

On l'a vu au cours de la grossesse; le myxœdème atteint d'ailleurs plus souvent la femme que l'homme.

Chez l'enfant, il survient du myxœdème à la suite d'entérite infectieuse, de coqueluche, de rougeole, de grippe, de diphtérie. On accuse également la consanguinité des parents, comme cause du myxœdème congénital, l'état d'ivresse de l'un des deux conjoints au moment de la procréation (LANGDEN, DOWN, BOURNEVILLE); l'hérédité nerveuse, l'arthritisme, l'épilepsie, la paralysie générale, l'arthritisme des ascendants ou des collatéraux, etc.

Quelle que soit la cause déterminante, un fait précis domine l'histoire pathologique du myxœdème, c'est l'insuffisance thyroïdienne et peut-être parathyroïdienne, d'après BRISSAUD. Pour BRISSAUD, l'athyréose serait responsable seulement de l'œdème, la parathyréose des troubles intellectuels pouvant aboutir à l'idiotie crétinoïde.

Cette démarcation entre les myxœdémateux intelligents et idiots est d'accord avec l'observation clinique, mais la preuve de la distinction glandulaire établie par BRISSAUD n'a pas été apportée.

Elle paraît peu vraisemblable puisque nous savons que, selon toutes probabilités, la suppression fonctionnelle des parathyroïdes n'est pas compatible avec la vie. En tout cas, il serait plus raisonnable d'attribuer aux lésions des parathyroïdes, comme l'a fait APERT, l'agitation, la tachycardie, les contractions observées parfois chez les myxœdémateux et chez les malades opérés pour goitre ; cette opinion est la seule qui puisse s'appuyer non seulement sur un grand nombre de faits expérimentaux, mais aussi sur des données soigneusement établies par des examens histologiques, après nécropsie de myxœdémateux. Nous pouvons citer parmi les arguments les plus récemment établis, les cas apportés par CALDERARA (1) et par ROUSSY et CLUNET (2). Dans l'exemple étudié par CALDERARA il s'agissait d'un myxœdémateux âgé de 42 ans et ne mesurant que 1^m,25 de taille. Son autopsie fit trouver une thyroïde très réduite en volume dont le parenchyme glandulaire était en majeure partie remplacé par du tissu conjonctif, calcifié par place. Il existait trois parathyroïdes normales. Les deux cadavres autopsiés par ROUSSY et CLUNET étaient également ceux de deux myxœdémateux adultes ; l'un était celui d'un homme de 28 ans de 1^m,45, de 51^k,500, d'aspect infantile ; l'autre était celui d'une fille de 28 ans, grande myxœdémateuse. L'homme était mort de granulie, la fille de broncho-pneumonie. Chez tous deux le corps thyroïde était réduit au volume d'un grain de blé et présentait une structure histologique embryonnaire tout à fait comparable à celle qu'on observe aux premiers mois de la vie fœtale. Les parathyroïdes étaient au contraire bien développées, le volume de chacune d'elles étant 30 à 40 fois supérieur à celui des thyroïdes et leur structure histologique répondant à celle d'une glandule normale, sans aucun signe d'hyper ou d'hypo-fonctionnement. Ces faits d'anatomo-pathologie d'une importance capitale apportent une confirmation à la doctrine généralement admise aujourd'hui, comme nous l'avons déjà vu, de l'indépendance embryologique, anatomique et probablement fonctionnelle du corps thyroïde et des parathyroïdes. Enfin nous citerons encore les observations de UNGERMANN qui, en 1906, trouve dans 29 cas d'athyréose avec goitre vicariant, dans chaque cas, les parathyroïdes intactes (3).

Le développement squelettique des myxœdémateux. — Nous l'avons dit, dans le myxœdème spontané, il y a toujours du nanisme ; le

(1) CALDERARA. — *Arch. Ital. de Biol.*, L. 1908, p. 190.

(2) ROUSSY et CLUNET. — *C. R. Soc. Biol.*, LXVIII, 14 mai 1910, p. 819.

(3) UNGERMANN. — *Arch. f. Pathol. anal. und Physiol.*, 1906, p. 58, vol. CLXXXVII.

nanisme est beaucoup moins apparent dans les formes acquises pendant l'enfance, et d'autant moins que le développement physique aura subi déjà une certaine progression lors de l'apparition de l'intoxication myxœdémateuse.

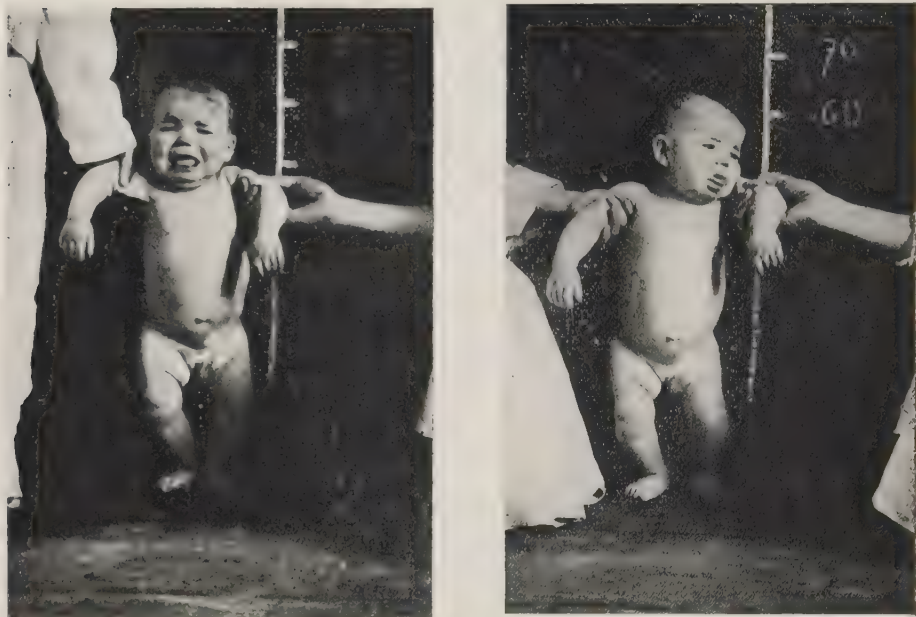


Fig. 37

Fillette myxœdémateuse (Observation communiquée par P. ARMAND-DELILLE.)

En admettant comme normale à la naissance la taille de 0^m,50 et celle de 1^m,54 à 15 ans, avec des poids de 3 kilogrammes et 41 kilogrammes à ces deux époques, chez le myxœdémateux ou l'hypothyroïdien, on aura vers 20 ans une taille de 1^m,20, souvent moins. Dans l'observation de BOURNEVILLE concernant le fameux « pacha de Bicêtre », celui-ci mesurait 0^m,90 à 19 ans; dans l'observation de BALL sur le « crétin des Batignolles » ce dernier avait 1^m,10 à 31 ans.

En dehors de l'accroissement des os longs, on note que la dentition ne se fait pas, nous avons donné la photographie, communiquée par notre ami le D^r P. ARMAND-DELILLE, d'une fillette de 3 ans qui n'avait encore que trois incisives; il y a donc des troubles profonds de l'ostéogénèse. (Fig. 37.)

Etat du sang dans le myxœdème. — Nous pouvons ajouter enfin que la température des myxœdémateux est habituellement inférieure à 37° : 36°,5, 36°,8 ; ils ont les extrémités froides, sont sensibles aux variations de température ; d'autre part le nombre des globules rouges est diminué (VAQUEZ) (2), leur diamètre est augmenté, on trouve souvent beaucoup de normoblastes ; le taux de l'hémoglobine est très réduit (de 50 p. 100 quelquefois) ; par contre il y a souvent de l'hyperleucocytose. Le cœur est régulier mais faible ; le pouls présente les mêmes caractères.

Enfin les combustions organiques sont ralenties ; l'urée excrétée est faible, la quantité d'urine émise est très diminuée ; le myxœdémateux ménage ses tissus ; il se conduit, selon l'expression de BREITEL, comme un animal à sang froid.

MYXŒDÈME ET GOITRE ENDÉMIQUES

Les conditions de développement du crétinisme et les agents de non-endémicité sont les mêmes que ceux du goitre endémique. La question du myxœdème endémique et celle du goitre endémique sont encore actuellement du domaine purement médical. Pourtant, comme il paraît bien maintenant que c'est dans l'étude de la pathogénie de ces affections que les expérimentateurs doivent unir leurs efforts, nous avons pensé qu'il n'était pas inutile d'indiquer, en traits rapides, les faits actuellement connus sur ces maladies qui, de par leur importance ont été classées dans la catégorie des maladies dites sociales.

Goitre endémique

Un goitre est caractérisé par une augmentation permanente du volume du corps thyroïde. Une telle définition, qui paraît acceptée par tous les cliniciens, comprendra un nombre de tumeurs très dissemblables ; d'une façon générale, toutes les tumeurs *bénignes* de la thyroïde sont des goitres. Schématiquement, d'après les caractères histologiques, on distinguera les goitres *hypertrophiques* ou *parenchymateux*, encore désignés comme goitres folliculaires ou glandulaires, et le goitre

à type *adénomateux* ; les goîtres du second type sont les plus fréquents, ils comportent un certain nombre de variétés anatomocliniques pour l'étude desquelles on consultera les traités d'histologie pathologique.

La distribution du goitre endémique est actuellement peu connue ; on le trouve dans toutes les parties du monde et principalement dans les *régions montagneuses* ; pour l'Europe, il faut citer comme régions à goitre : l'Écosse, le Pays de Galles, le Yorkshire, le duché de Bade, le Wurtemberg, la Norvège, la Finlande, les districts de l'Oural.

Ce sont les *vallées des Alpes* qui tiennent le record européen du goitre ; en *France*, la Maurienne et la Tarentaise, en *Suisse*, le Valais, en *Italie*, le Piémont, en *Autriche*, le Tyrol sont au premier rang des contrées à goitre.

En France, la Maurienne et la Tarentaise n'ont pas seules le triste privilège d'être des pays à goitre. Les régions goitrigènes sont, d'après la carte dressée par MAYET (1), massées en deux groupes : l'un, le plus important, couvre les départements de l'Est, du Sud-Est et du Centre : Vosges, Haute-Marne, Haute-Saône, Doubs, Jura, Saône-et-Loire, Haute-Savoie, Ain, Savoie, Loire, Rhône, Isère, Hautes-Alpes, Alpes-Maritimes, Basses-Alpes, Vaucluse, Drôme, Gard, Ardèche, Lozère, Haute-Loire, Puy-de-Dôme, Cantal, Aveyron, Corrèze, Lot, Dordogne ; l'autre groupe s'étend comme une bande le long des Pyrénées : il comprend les départements des Landes, Basses-Pyrénées, Hautes-Pyrénées, Haute-Garonne, Ariège, Pyrénées-Orientales.

En dehors de ces deux grands groupes, on trouve encore deux petits foyers isolés, l'Aisne et l'Orne. Au contraire, tous les départements limitrophes de la frontière nord : Nord, Pas-de-Calais, Ardennes, et tous les départements maritimes, depuis le Calvados jusqu'à la Gironde compris, sont tout à fait indemnes d'épidémies de goitre. Sur la côte méditerranéenne, le Var est dépourvu d'endémie goitreuse. D'une façon habituelle, les deux grands groupes de départements à endémie goitreuse, sont limités à l'ouest par une ligne comprenant un département dans lequel les centres goitreux, quoique moins importants et moins nombreux que dans les départements signalés ci-dessus, n'en existent pas moins.

Des régions goitrigènes se trouvent en Asie, dans le Thibet et l'Hindoustan ; en Chine, en Sibérie ; en Afrique, dans les régions montagneuses de l'Algérie et du Maroc, dans l'Abyssinie, les régions

(1) MAYET. — *Arch. gén. de Méd.*, août 1900.

des Grands Lacs, le Basutoland. En Amérique, la diagonale tracée par les montagnes Rocheuses et les Cordillères est couverte de régions goitrigènes.

Quelles sont les causes de l'endémie goitreuse? On a incriminé la constitution géologique du sol; les terrains argileux, magnésiens, gypseux, la mollasse, les *terrains métallifères et siliceux*. Au premier rang les *terrains à pyrites de fer*, de cuivre et la galène argentifère.

D'après SAINT-LAGER, le sulfure de fer n'agirait pas par lui-même, mais seulement lorsqu'il a été transformé en sulfate.

Il semble bien que l'un des agents goitrigènes le plus important soit l'eau d'alimentation. En résumé, il est reconnu généralement aujourd'hui, que le goitre résulte de l'absorption de l'eau qui sourde de certaines formations géologiques.

Cette eau contient-elle un germe vivant? — On a rencontré dans les goitres des sporozoaires (JABOULAY), des staphylocoques, un strepto-bacille (RIVIÈRE et DOR), des staphylocoques (THÉVENOT et BÉRARD), mais on a aussi des cas de goitres aseptiques. Dans l'eau goitrigène, on a rencontré un bacille fluorescent (PROCA). On n'a pas réussi à reproduire de goitre expérimental avec les microbes isolés des eaux goitrigènes ou des tumeurs elles-mêmes.

MAC CARRISSON conclut de ses observations que le goitre peut être expérimentalement produit chez l'Homme par l'administration de la matière en suspension dans les eaux goitrigènes. Le goitre ne peut pas être provoqué quand cette substance est bouillie. La maladie serait due à un organisme vivant, lequel serait vraisemblablement parasite de l'intestin de l'Homme. Les fèces de plusieurs goitreux à Gilgit contenaient des amibes, mais il fut impossible de déterminer si ces amibes étaient cause du goitre.

Cette eau est-elle chimiquement nocive? — On a prétendu que les eaux goitrigènes contenaient en excès carbonates ou sulfates calciques et magnésiens, sulfures de fer ou de cuivre, silicates de fer ou de magnésie; et que c'est l'un de ces sels ou leur ensemble qui serait goitrigène.

SAINT-LAGER aurait contrôlé expérimentalement l'action nocive des pyrites et des silicates.

Les expériences plus récentes de MAC CARRISSON, BIRCHER ont montré que l'ébullition détruisait l'action goitrigène des eaux puisées à des sources reconnues puissamment goitrigènes.

WILLMS a réussi à obtenir de l'hyperplasie thyroïdienne chez des rats buvant de l'eau de sources goitrigènes, le chauffage à 70° ne détruit pas l'action de l'eau, mais le chauffage à 80° annihile le principe toxique; de son côté, BIRCHER montre que la filtration

est sans action sur le pouvoir nocif de l'eau, celle-ci donnée à boire à des singes, à des chiens, à des rats, provoque l'hypertrophie des thyroïdes ; le résidu de filtration n'a pas d'action. En soumettant une eau goitrigène à la dialyse, l'eau restée dans le dialyseur est seule goitrigène ; BIRCHER émet alors l'idée que la toxine goitrigène se trouve dans l'eau à l'état colloïdal ; la même opinion était soutenue par notre regretté collègue CH. RÉPIN, qui, comme conclusion de recherches faites sur des rats avec une eau goitrigène provenant de Saint-Pancrace, localité voisine de Saint-Jean-de-Maurienne écrivait : « Si l'on admet, comme cela est probable, que la substance goitrigène doit être cherchée en dehors des carbonates et sulfates de chaux et de magnésie, il reste possible d'expliquer la désactivation de l'eau dans nos expériences par l'entraînement de quelque composé se comportant à la manière d'un colloïde ou encore par l'occlusion d'un gaz » ; et encore : « L'étiologie du goitre endémique n'a rien à voir avec celle des maladies infectieuses, les eaux goitrigènes sont de véritables eaux minérales, exerçant sur le métabolisme général une action puissante, dont l'hypertrophie thyroïdienne ne serait que la répercussion » (1).

A l'appui de son opinion, qui, nous venons de le voir, paraît être adoptée par BIRCHER, RÉPIN joignait la photographie de glandes thyroïdiennes de ses rats ; nous avons vu ces thyroïdes avec RÉPIN, et les résultats étaient très démonstratifs.

Il ne paraît pas cependant que la théorie parasitaire ait dit son dernier mot ; il faut même espérer, des points de vue prophylactique et thérapeutique que les résultats de l'avenir seront en sa faveur.

Goitre endémique chez les Animaux

On a signalé le goitre chez le chien, le porc, le lapin (lapins de Berne), les chèvres et les agneaux du Thibet ; les hyènes, les chameaux, les antilopes ; les chevaux de Sibérie et d'Amérique centrale, les chiens de la région des grands lacs de l'Amérique du Nord ; des mulets de Modane. D'une façon générale, dans les pays à goitre endémique, les animaux sont atteints comme l'homme.

Crétinisme endémique

Nous ne ferons pas une nouvelle description du myxœdémateux endémique ; le myxœdème avec hypertrophie de la glande est semblable au myxœdème atrophique ; d'ailleurs, dans

(1) RÉPIN. — *C. R. Soc. Biol.*, 19 juillet 1911, p. 225.

le goitre, l'hypertrophie coexiste en réalité avec une atrophie des éléments sécréteurs, en un mot, avec une atrophie fonctionnelle. Quel rapport existe-t-il entre le goitre endémique et le crétinisme endémique? Il ne paraît pas exister un rapport direct, c'est-à-dire qu'un goitreux endémique n'est pas forcément crétin ; il le sera d'autant moins que l'affection l'aura atteint plus tardivement, et encore, il ne le sera qu'autant que sa glande sera profondément atteinte ; tous les degrés de la déchéance athyroïdienne seront donc rencontrés chez les individus porteurs de goitre ; néanmoins, il existe un rapport très étroit entre les crétins endémiques et le goitre endémique, parce que : *d'une façon très générale, les crétins sont procréés par des parents goitreux*, dans 80 0/0 des cas environ.

Pour MAC CARRISSON, le crétinisme est dû à l'action d'agents toxiques, en particulier celui du goitre endémique, agissant sur la thyroïde embryonnaire, c'est-à-dire sur le fœtus. La déficience thyroïdienne est donc *congénitale*, mais elle peut rester latente et ne se manifester que sous une excitation, accidentellement produite par une cause quelconque.

On conçoit alors que l'état physique et psychique de l'individu né de parents goitreux sera proportionnel au temps pendant lequel ses glandes thyroïdiennes auront été suffisantes. Mais qu'à une période de son développement il ait besoin d'une suractivité sécrétoire de ses thyroïdes, celles-ci seront incapables de la donner. C'est alors que le crétinisme s'affirmera ; notre sujet qui n'était qu'hypothyroïdien, deviendra goitreux ou crétineux ; cette déchéance s'accroîtra d'autant plus que le malade sera soumis par surcroît aux causes de l'endémie goitreuse, s'il habite une région à goitre endémique.

On conçoit que, dans le crétinisme endémique, l'influence de la mère sera prépondérante ; la femme étant plus souvent atteinte du goitre que l'homme.

b) Insuffisance thyroïdienne opératoire ou expérimentale

A) CHEZ L'HOMME

Les premières observations d'insuffisance thyroïdienne expérimentale ont été inconsciemment réalisées chez l'Homme par les chirurgiens opérant des goîtres, c'est-à-dire des glandes thyroïdes hypertrophiées, dans un but thérapeutique. La déchéance physique et mentale de certains de ces opérés, et aussi les symptômes qui la précèdent ou l'accompagnent, furent étudiés par REVERDIN et KOCHER sous les noms de *myxœdème post-opératoire* ou de *cachexie strumipriva*. Comme dans le cas de myxœdème spontané les désordres qui suivent l'ablation totale et même partielle des thyroïdes sont beaucoup plus graves et de pronostic plus sombre chez l'enfant que chez l'adulte.

B) CHEZ LES ANIMAUX

Chez les jeunes Lapins, HOFMEISTER (1), après extirpation des thyroïdes et conservation des parathyroïdes externes, obtenait un arrêt de croissance et le développement d'un état cachectique. Récemment TATUM (2) a obtenu du crétinisme typique dans tous les cas d'ablation des deux thyroïdes chez des lapins de 2 à 3 semaines (150 grammes à 250 grammes). Les animaux de TATUM présentaient un grand ralentissement de leur croissance, un ventre volumineux, une peau écailleuse, des poils rugueux ; ils étaient lents et maladroits, cachectiques.

Recherches personnelles. — J'ai moi-même opéré récemment un certain nombre de jeunes lapins de thyroïdectomie bilatérale, avec conservation des parathyroïdes externes. Voici pour l'unique survivant ce que l'on observe.

L'intervention a été faite le 2 novembre 1913 ; aujourd'hui 23 décembre l'animal a l'aspect suivant : ses poils sont rugueux au toucher, leur implantation est verticale, la toison de cet animal est pauvre et mal venue ; comparé avec un témoin reçu le même jour et de poids à peu près identique, on est frappé de l'écartement présenté entre la base d'implantation des 2 oreilles ; les os se sont

(1) HOFMEISTER. — *Zur Physiologie der Schilddrüse, Fortschritte d. Med.*, vol. 1X, 1892.

(2) L. TATUM. — *The Journal of exp. Med.*, vol. XVII, 1913, N° 6, p. 636.

développés dans le sens latéral, il y a un raccourcissement évident du diamètre antéro-postérieur des os crâniens et du nez, la tête prend un aspect globuleux. Chez ce petit lapin la cicatrisation de la plaie opératoire s'est faite par première intention ; l'animal est vorace, son ventre paraît dilaté ; jusqu'à ce jour il ne nous a pas fait l'effet d'être moins agile que le témoin ; il est d'apparence vigoureuse et sa croissance ne nous semble pas arrêtée jusqu'ici ; il n'est sûrement pas cachectique ; enfin il a résisté à une petite épidémie qui a fait périr les autres animaux de même âge opérés ou non opérés sauf deux, celui-ci et le témoin.

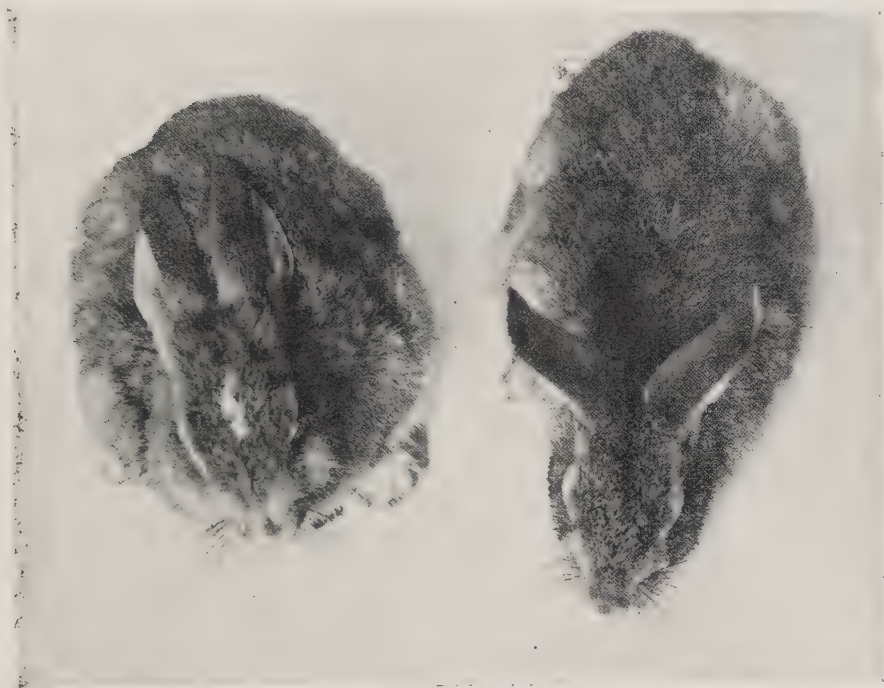


Fig. 38

A gauche, jeune Lapin en cachexie thyroéoprive ; à droite, son témoin (*Original*)

Voici la progression du poids du corps chez ce lapin.

6 novembre	—	580 gr.	température	38°9
20	—	650 gr.	—	39°
27	—	680 gr.	—	
5 décembre	—	760 gr.	—	
15	—	830 gr.	—	39°3
19	—	880 gr.	—	
30	—	970 gr.	—	

L'animal est photographié ce jour (*Fig 38.*) Le 6 janvier 1914, après 24 heures de parésie, l'animal meurt ; il pesait ce jour 890 gr. L'autopsie n'a pu être faite que 24 heures après la mort ; elle est donc sans grande valeur.

Remarquons que, malgré l'ossification déjà avancée chez un lapin de 580 gr.

comme l'était celui-ci, les os de la tête ont néanmoins été très modifiés et rapidement, dans la direction de leur développement.

Le témoin auquel nous comparons cet animal pesait le 6 novembre 545 gr. ; le 19 décembre son poids était de 780 gr. Il y a donc une différence en faveur du lapin opéré ; cette différence est attribuable sans doute à l'appétit très développé de ce dernier ; le 6 janvier 1914 ce lapin pesait 955 gr.

EISELSBERG (1) chez le Mouton et la Chèvre pouvait obtenir des résultats fort intéressants ; en dehors de l'arrêt de développement, il observa des modifications psychiques, aboutissant à un état d'idiotie apathique, tout à fait comparable à celle observée dans le crétinisme. Il a donné de ces animaux des reproductions photographiques tout à fait suggestives et démonstratives.

Des chèvres opérées jeunes (3 semaines) étaient déjà après un mois très différentes des témoins normaux. A l'âge de quatre mois l'animal thyroïdectomisé présentait des lésions accentuées. EISELSBERG signale le raccourcissement des membres, l'atrophie des os frontaux et d'une façon générale des os du squelette antérieur du crâne et de la face, c'est ce que nous observons chez notre lapin, cinq semaines seulement après l'intervention ; chez les chèvres d'EISELSBERG le squelette postérieur du crâne présentait un développement exagéré. Contrairement à ce qui s'observe chez l'homme, dans le myxœdème spontané, congénital ou acquis, dans la cachexie strumiprive, contrairement aussi à ce qui s'observe chez le lapin et le mouton thyroïdectomisés chez lesquels les poils sont absents ou rares et dans ce cas présentent les caractères brièvement énumérés par nous : durs, cassants, courts, les chèvres thyroïdectomisées d'EISELSBERG étaient au contraire revêtues d'une épaisse toison de laine dont les éléments étaient assez longs pour que la main pût les friser. En plus des modifications squelettiques et cutanées, les chèvres thyroïdectomisées étaient atteintes de météorisme abdominal, elles étaient hypothermiques, leurs glandes génitales étaient atrophiées.

A l'autopsie on constatait de l'athérome aortique prononcé. D'autres expérimentateurs, PINELES et PICK, ont aussi trouvé de la sclérose aortique chez des chèvres thyroïdectomisées à l'âge de 6 à 10 semaines. Quand on étudie les figures qui ont été données par EISELSBERG de l'aorte athéromateuse de ses chèvres, on ne peut que les comparer, pour l'intensité de la lésion, avec les aortes athéromateuses d'animaux chroniquement intoxiqués par de petites doses d'adrénaline ; or, il est extrêmement intéressant de remarquer

(1) EISELSBERG. — *Archiv. f. Klin. Chir.*, vol. XLIX, 1895 et *Wirchow's Archiv*, 1898, vol. CLIV.

que PICK et PINELES (1) ont observé chez des chèvres thyroïdectomisées une hypertrophie des surrénales. Les expériences ne sont pas rares qui font prévoir une relation entre ces deux organes, comme nous le verrons ultérieurement (p. 264).

Chez des agneaux thyroïdectomisés à l'âge de 2 mois environ, SIMPSON SUTHERLAND (*l. c.*) a vu lui aussi se développer des crétins typiques : « Ils sont courts et trapus, arrêtés dans leur croissance, ils ont un aspect ridicule, des pattes rachitiques et leur apparence générale nonchalante et stupide ; ils sont hypothermiques, leur laine est grossière et sèche. Ces agneaux, qui étaient des brebis d'ailleurs, ne furent pas fécondées, encore qu'elles aient été laissées en compagnie de béliers pendant une et deux saisons. »

Toutes les expériences exécutées sur d'autres espèces animales aboutissent à des résultats identiques ou très analogues. Chez le porc, MOUSSU (2) pouvait obtenir des symptômes très prononcés de myxœdème, caractérisé par de l'infiltration cutanée — ce symptôme manque souvent dans les recherches expérimentales — des lésions trophiques : absence de poils, épaissement et sclérisation des zones pileuses présentes, arrêt de la croissance.

Chez les poules thyroïdoprives, LANG (3) remarqua une modification des œufs qui sont petits et munis d'une coquille extrêmement mince et claire. C'est là un exemple remarquable des troubles du métabolisme du calcium si profondément altéré chez tous les animaux en athyréose ; chez les poules de LANG, une nourriture renfermant une petite quantité de thyroïde suffisait à donner aux œufs une coquille normale.

Nous avons déjà étudié les résultats contradictoires obtenus au cours de l'extirpation de l'appareil thyroïdien chez les singes. Alors que HORSLEY (4), MURRAY (5), EDMUNDS (6) concluent qu'il est possible d'obtenir chez ces animaux de la tétanie et du myxœdème, avec crétinisme graduellement développé, KISHI, VINCENT et JOLLY opposent leurs résultats négatifs et sont d'avis que la pathologie du myxœdème doit avoir, chez l'homme, des causes plus profondes qu'une simple insuffisance thyroïdienne. Personnellement

(1) PICK et PINELES. — *Zeitsch. f. exp. Pathol. und Pharmakol.*, vol. VII, 1909, p. 158.

(2) MOUSSU. — *Thèse de Paris*, 1887, et *C. R. Soc. Biol.*, 1892, p. 271.

(3) LANG. — *Archiv. Klin. Chir.*, 1904, p. 74.

(4) HORSLEY. — *Proceed. Roy. Soc. London.*, vol. XXXVIII, p. 5 et vol. XL, 1886, p. 6.

(5) MURRAY. — *Diseases of the thyroid*, Londres, 1900.

(6) EDMUNDS. — *Journal of Pathol.*, III, V, VI et VII. 1896-1901 et *The Pathology and Disease of the thyroid gland* ; Edimbourg, 1901.

notre opinion relative à l'établissement du myxœdème chez le singe, après ablation de la thyroïde est positive; nous donnons au surplus des résultats personnels qui prouvent nettement que l'ablation de l'appareil thyroïdien occasionne une tétanie typique chez *Macacus cynomolgus*; nous pensons avec beaucoup d'autres que KISHI, VINCENT et JOLLY font véritablement bien peu de cas des données chirurgicales; celles-ci ont la valeur de véritables expériences, elles ont montré sans que l'ombre d'un doute les effleure le rapport étroit entre les thyroïdes — ou plus exactement l'absence de ces glandes — et le myxœdème. Mais, si la manifestation première — quelquefois — chez l'homme, du myxœdème naissant, est l'œdème élastique, il ne s'ensuit pas nécessairement que cette altération doive se former chez les animaux. C'est donner beaucoup d'importance à l'altération œdémateuse des tissus cutané et sous-cutané, altération qui, à tout prendre, ne peut être observée que chez les animaux survivant longtemps à l'ablation des thyroïdes. Quand l'œdème existe chez l'animal, il semble bien d'ailleurs que celui-ci ne soit pas le véritable œdème dur ne disparaissant pas sous la pression du doigt, observé chez l'homme, mais simplement de la bouffissure de la face. C'est du moins ce qu'ont obtenu HALPENNY et GUNN chez *Macacus Rhesus* et nous-même chez *M. Cynomolgus*. HALPENNY et GUNN notent chez *M. Rhesus*, avec des trémulations, de la parésie et de la stupidité, de la bouffissure de la face, de l'inappétence et de la véritable tétanie; nous confirmons tous ces faits que nous avons eus avec *M. cynomolgus*.

Il est certain que l'expérimentation sur les animaux permet donc de reproduire, avec des variantes inévitables, les caractéristiques principales du myxœdème spontané ou post-opératoire de l'Homme.

L'état de cachexie et d'idiotie thyroéoprives a été provoqué non seulement chez les herbivores et le Singe, mais aussi chez le Chien. BIEDL a rapporté le cas de plusieurs jeunes chiens opérés de thyroïdectomie à l'âge de 3 à 5 semaines et chez lesquels on avait soigneusement conservé les parathyroïdes. La tétanie post-opératoire avait ainsi été évitée et les animaux furent conservés plusieurs mois et même plusieurs années. Dans les conditions expérimentales où BIEDL se plaça, déjà deux mois après l'opération, les chiens opérés présentaient une différence de taille très marquée en comparaison de celle de leurs frères non opérés; après six mois cette différence est si accentuée que l'animal de contrôle est deux à trois fois plus lourd que l'opéré; les thyroéoprivés présentent d'autre part tous les caractères du crétinisme opératoire; ils ont des os courts et fragiles, un crâne globuleux, le front saillant du caractère infantile; leur

ventre est volumineux, le sternum est habituellement déformé, les dents sont mal développées ; les os, surtout les os longs, arrêtés dans leur développement.

Chez ces chiens, le thymus persiste, BIEDL l'a retrouvé chez des animaux opérés depuis 2 et 3 ans ; il y a de l'hypertrophie de l'hypophyse et des surrénales, et de l'hypoplasie constante des organes génitaux. Dans un cas BIEDL put trouver une thyroïde accessoire fortement hypertrophiée, logée dans le tissu adipeux au voisinage de l'aorte. Chez les animaux plus âgés l'extirpation des thyroïdes produit des altérations beaucoup moins évidentes ; les altérations qui en sont la conséquence atteignent principalement le métabolisme général ; il y a souvent de l'inappétence, et progressivement apparaît un état cachectique, la cachexie thyroéoprive. D'une façon générale on ne constate pas de signes de décadence psychique ce n'est que par une diminution de l'activité et dans la façon de se mouvoir qu'on peut reconnaître quelque signe d'apathie.

Les lésions trophiques cutanées sont la règle chez le Chien comme chez tous les autres animaux thyroéoprives, elles sont : chute des poils, sécheresse épidermique, eczéma plus ou moins accentué. BIEDL n'a pas observé de lésions de myxœdème vrai pour n'importe quelle espèce animale ; chez le Chat il note cependant de la bouffissure de la face. Nous savons déjà qu'HORSLEY obtint du myxœdème chez le Singe ; MOUSSU l'a décrit chez le Porc ; la Chèvre et le Mouton, WAGNER chez le Chat.

J'ai actuellement au laboratoire un chien opéré depuis le 15 octobre 1913, de thyroparathyroïdectomie presque complète ; j'ai enlevé à ce chien tout le tissu thyro-parathyroïdien à droite ; à gauche j'ai laissé en place la parathyroïde externe et une toute petite quantité de thyroïde contenant la glandule interne, que j'avais cherchée par section transversale de la glande ; il s'est trouvé que la glandule interne était dans le quart antérieur de la glande thyroïde ; c'est cette petite portion de tissu thyroïdien fortement ligaturé au niveau de la section, donc très endommagé que j'ai laissé en place. Je donnerai plus loin l'observation un peu plus complète de ce chien (voir *Tétanie latente*, p. 203) ; je veux simplement faire remarquer à cette place que cet animal présente actuellement (23 décembre 1913) une hypertrophie remarquable de son tissu sous-cutané dont l'épaisseur est considérable ; je suis assez porté à considérer cette modification des tissus cutané et sous-cutané comme le début d'une évolution vers l'œdème thyroéoprive. En dehors de ce fait, l'animal est lent, paresseux, il se fatigue vite ; il a conservé son intelligence, il mange normalement. Aujourd'hui, 22 janvier 1914, l'œdème a disparu, l'animal présente de la chute des poils ; il a maigri ; il est en état de cachexie thyroéoprive très prononcée et en *tétanie fruste permanente* depuis une douzaine de jours.

MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES OBTENUES DANS LE MYXŒDÈME EXPÉRIMENTAL

Voici d'après TATUM (*l. c.*) les modifications constatées à l'autopsie d'un certain nombre de jeunes lapins éthyroïdés et atteints de crétinisme expérimental.

La peau est sèche, écailleuse, les tissus sous-cutanés sont humides et brillants, les poils sont rudes et clairsemés, l'abdomen est distendu, mais il n'y a pas de gaz dans l'intestin. Aucun signe d'infection ou de péritonite. Poumons congestionnés, foie pâle ; sur une coupe les reins paraissent congestionnés, le thymus est normal ou petit, les ovaires sont bien développés, les parathyroïdes sont pâles ; les méninges cérébrales sont congestionnées ; l'*hypophyse* est hypertrophiée, dans un cas celle-ci mesure en volume : ($5^{\text{mm}},5 \times 4^{\text{mm}} \times 4^{\text{mm}}$.) dans un autre cas ses dimensions sont ($6^{\text{mm}} \times 4 \times 3^{\text{mm}}$) ; l'hypophyse d'un animal de contrôle = $4^{\text{mm}},5 \times 3,5 \times 3^{\text{mm}}$.

L'examen microscopique décèle des lésions du *myocarde* ; les fibres cardiaques sont constituées par une assise unique de sarco-styles entourant une aire centrale qui renferme ou non un noyau ; les cellules musculaires ne sont pas seulement réduites à l'assise périphérique de sarcostyles, mais elles sont encore gonflées, œdématisées ; elles ont deux à trois fois le volume normal des fibres cardiaques saines ; il n'y a pas de dégénérescence grasseuse. En section longitudinale on constate que la striation longitudinale est particulièrement marquée ; le tissu interfibrillaire est œdématisé. Il y a en somme de l'imbibition séreuse avec dégénérescence des sarcostyles du centre. Dans ces conditions le myocarde ne peut être que très faible, et cet état du cœur est probablement la cause de l'extrême dilatation et de la congestion pulmonaire, de l'ascite constante dans la plupart des cas (8 à 9 centimètres cubes de liquide dans le péritoine) et de l'œdème des tissus en général.

BENSEN (1) étudiant l'histologie des lapins thyroïdectomisés à l'état adulte et KISHI (2) étudiant celle des chats et chiens thyroïdectomisés, ont également constaté des modifications du *muscle cardiaque*, mais moins prononcées que dans les cas de TATUM. Ces derniers auteurs signalent une dégénérescence granuleuse avec prédominance de la striation longitudinale et une disparition de la striation transversale. De telles altérations suffisent à nous faire

(1) BENSEN. — *Virchow's Archiv.*, CLXX, 1902, p. 229.

(2) KISHI. — *Virchow's Archiv.*, CLXXVI, 1904, p. 260.

comprendre la faiblesse du cœur, celle du poulx et les modifications de pression des animaux thyroéoprives.

Le *Foie* présente également des altérations importantes, sans doute en relation avec celles du myocarde. Les cellules hépatiques sont gonflées, elles sont remplies de grosses granulations ; il est possible que l'imbibition séreuse soit sous la dépendance de l'insuffisance cardiaque par suite de la stase veineuse qui en est la conséquence, ceci expliquerait la dégénérescence graisseuse des cellules de la zone centrale et moyenne ; il est possible aussi que ces altérations soient le fait du désordre de l'activité métabolique endocellulaire causé par la perte de la fonction thyroïdienne (TATUM).

Les résultats obtenus sur le foie sont variables d'après les auteurs. BENSEN et GOZZI (1) trouvent des altérations analogues à celles décrites par TATUM ; ROSENBLATT cité par BENSEN a noté de l'hyperhémie et de petites hémorragies, HALSTED (2) au contraire a trouvé chez un chien, le foie normal.

Dans le *Rein*, TATUM décrit de la dégénérescence vacuolaire des cellules de l'anse de HENLE et des tubes de BELLINI ; il existe aussi de la dégénérescence parenchymateuse et de la vacuolisation de l'épithélium des tubes contournés, de l'imbibition hydropique ou de la vacuolisation de l'endothélium glomérulaire. Dans les cellules épithéliales des tubuli contorti il existerait des granulations tout à fait analogues aux granulations du colloïde thyroïdien. BENSEN, BLUM (3), HASKOVEC (4), ROSENBLATT, d'AMORE, FALCONE et GIOFFREDI (5) ont noté de la dégénérescence parenchymateuse ; tandis que pour HOFMEISTER la seule altération consiste en une imbibition hydropique des cellules des tubes collecteurs.

Thymus. La quantité de tissu thymique varie considérablement suivant les animaux d'après TATUM ; pour ce dernier les éléments lymphoïdes sont atrophiques, tandis que les éléments épithéliaux (corpuscules de HASSAL, pour TATUM, voir *Thymus*, p. 337) sont hypertrophiques. Cette constatation correspond à ce que HOFMEISTER, HAUSHALTER et JEANDELIZE (6) ont signalé, tout au moins en ce qui concerne les éléments lymphoïdes. BLUMENREICH et JACOBY (*l. c.*) avaient vu de l'atrophie du thymus, même chez ceux

(1) GOZZI. — *C. Intern. Monastch. f. Anat. und Physiol.*, XXIX, 1912, p. 273

(2) HALSTED. — *Jal. of. exp. Méd.*, XV, 1912, p. 205.

(3) BLUM. — *Virchow's Archiv.*, CLXVI, 1901, p. 493.

(4) HASKOVEC. — *C. R. Soc. Biol.*, XLV, 1893, p. 357.

(5) GIOFFREDI. — *Centralb. f. allg. Pathol.*, V, 1894, p. 1027

(6) HAUSHALTER et JEANDELIZE. — *C. R. Soc. Biol.*, LIV, 1902, p. 597.

de leurs animaux qui, après thyroïdectomie n'avaient pas montré apparence de crétinisme ; dans certains cas, BLUMENREICH et JACOBY ont même noté la disparition du tissu thymique. Le lapin adulte, mais jeune encore, ayant un gros thymus persistant, le fait de sa disparition ou de son atrophie relative après thyroïdectomie, constitue une notion très importante.

Du côté des *glandes génitales*, TATUM constate toujours une atrophie du parenchyme glandulaire. Ces faits sont peu d'accord avec ceux de NOEL PATON qui constate, comme nous le verrons, après *thymectomie*, de l'hypertrophie génitale, si comme TATUM, HOFMEISTER et JACOBY l'ont vu, la thyroïdectomie conduit à l'atrophie du thymus. Notons cependant que, après thyroïdectomie, la dégénérescence n'atteint pas les cellules interstitielles.

L'atrophie des organes sexuels dans l'athyroidisme expérimental a été observée par MOUSSU en 1892, HOFMEISTER, LANGHANS, LANCEREAUX, LANZ, DOLEGA, ABRIKOSOFF, HALSTED sur nombre d'espèces animales y compris l'espèce humaine.

Dans la relation qu'il a laissée d'une autopsie de chien myxœdémateux, HALSTED rapporte qu'il y avait non seulement absence complète de spermatogénèse, mais encore atrophie des cellules de LEYDIG ; TATUM, chez le lapin, a vu ces éléments conservés et il note que des animaux mâles avaient présenté des désirs sexuels.

Les *ovaires* sont comme les testicules, dégénérés.

Contrairement à l'opinion de VINCENT, TATUM n'a jamais vu transformation des tissus des *parathyroïdes* en tissu thyroïdien ; les cellules étaient hypertrophiées, vacuolisées par une substance séreuse, ne contenaient pas de colloïde et ne se disposaient pas en acini. Nous rappellerons ici que PÉPÈRE qui observait des changements cellulaires dans les parathyroïdes externes, soutient que ces changements sont dus à un hyperfonctionnement cellulaire causé par la perte partielle du tissu parathyroïdien (parathyroïdes internes). De ses observations TATUM conclut qu'il est obligé de penser que les thyroïdes et parathyroïdes sont des organes essentiellement distincts.

L'*hypophyse* hypertrophiée ne présente pas de formation de colloïde ; souvent les cellules sont en dégénérescence grasseuse et séreuse avec de fréquentes caryolyses qui indiquent un processus dégénératif. (Voyez *Suppléances probables ; Hypophyse*, p. 257.)

La *moelle osseuse* est habituellement inactive, du type grasseux, avec assez souvent plus de centres de leucogénèse que d'érythro-génèse ; les mégakaryocytes sont dégénérés. En 1907, ESSER (1)

(1) ESSER. — *Deutsch. Archiv. f. Klin. Med.*, LXXXIX, p. 576.

a vu des faits analogues, qui donnent comme il le pensait la clef de l'anémie des animaux éthyroïdés.

La *rate* des lapins crétins est habituellement petite, riche en phagocytes pigmentés, ce qui indique une destruction excessive d'hématies (TATUM, BENSEN, GOZZI). TATUM a vu de l'hyperplasie de la pulpe splénique et parfois de la sclérose ; ZEGAS prétend avoir trouvé de l'hypertrophie splénique, hypertrophie qui serait vicariante, mais HOFMEISTER et de QUERVAIN (1) ont nié ce fait.

Dans le *pancréas*, TATUM note de l'hyperplasie et de l'hypertrophie des îlots de LANGERHANS ; les cellules exocrines restent normales.

Dans la médullaire des *surrénales* il existe également de l'hyperplasie.

Altérations du sang. — Nous venons de voir les altérations de la moelle osseuse, celles-ci conduisent à l'anémie ; le nombre des globules rouges est toujours diminué chez les animaux éthyroïdés, ainsi que la teneur du liquide sanguin en hémoglobine ; souvent il y a de l'hyperleucocytose mononucléaire, on a noté de l'éosinophilie (FALTA et BERTERELLI). Les modifications physico-chimiques du sang ont fait l'objet d'études sérieuses de la part de GARDELLA, ALBERTONI et d'autres ; mais ces recherches sont faites sur des animaux thyro-parathyroïdectomisés ; elles peuvent donc dépendre à la fois de l'un et de l'autre de ces organes ; nous les signalerons à la suite de l'étude des phénomènes d'insuffisance parathyroïdienne.

3° L'INSUFFISANCE PARATHYROÏDIENNE

Nous avons examiné dans un précédent chapitre les arguments expérimentaux apportés par les chercheurs qui, avec VINCENT et JOLLY, croient que l'ablation totale de l'appareil thyro-parathyroïdien et *à fortiori* la seule ablation des parathyroïdes n'entraîne pas nécessairement la mort de l'opéré. Nous savons également que, pour les partisans de la thèse contraire, dans les symptômes qui suivent l'ablation de l'appareil thyro-parathyroïdien la thyroïde est responsable du myxœdème et des accidents chroniques, les parathyroïdes des accidents nerveux, entraînant la mort.

Nous pouvons conclure de ce que nous savons qu'en effet, l'abla-

;(1) DE QUERVAIN. — *Virchow's Archiv.*, CXXXIII, 1893, p. 481.

tion des thyroïdes seules ne détermine pas d'accidents aigus, mais seulement des accidents chroniques dont la mort n'est le résultat qu'à longue et même très longue échéance; donc l'ablation des parathyroïdes paraît être seule en cause *dans les accidents de tétanie* et plus généralement dans la mort du sujet opéré. Toute la question consiste à déterminer si cette ablation des thyroïdes est *toujours* mortelle ou ne l'est qu'accidentellement.

Ce sont les faits accumulés par les partisans du « toujours mortel » que nous allons étudier; en même temps, nous examinerons de plus près les symptômes qui constituent le syndrome propre de l'insuffisance parathyroïdienne, en particulier le symptôme de la tétanie parathyréoprive.

Nous ne reviendrons pas sur les travaux de GLEY, promoteur des recherches physiologiques sur les parathyroïdes; ces travaux ont été confirmés, en bloc, par tous les expérimentateurs, avec quelques divergences dans leur interprétation.

Moussu soutint l'un des premiers que la thyroïde et les parathyroïdes ont une fonction distincte, et cet auteur sépare nettement les symptômes thyréoprives des symptômes parathyréoprives; ultérieurement cette notion a été défendue par VASSALE et GENERALI.

Moussu obtient dans 55 parathyroïdectomies, 33 cas de mort. Chez un chien, Moussu donne la description suivante du tableau de l'insuffisance parathyroïdienne : appétit capricieux, élévation légère et permanente de la température, augmentation du nombre des battements cardiaques, tachycardie, dyspnée, polypnée dès que les sujets sont soumis à un exercice un peu actif, secousses fibrillaires ou crampes musculaires momentanées, albuminurie légère et inconstante. La parathyroïdectomie est le plus souvent fatale chez le chien. LUSENA (1) qui opère 19 chiens les voit succomber quatre jours après l'intervention. PFEIFFER et MAYER (2) qui ont étudié la tétanie post-opératoire chez différents animaux, le chien entre autres, ont vu se développer chez celui-ci la tétanie dans les 43 heures qui suivent l'opération. Sur 29 chiens opérés, la plus longue période latente était de 62 heures, la plus courte de 28 heures. Chez des chiens goitreux (4 cas) la période latente était raccourcie, les symptômes apparaissent déjà 16 heures après l'opération; chez les jeunes la période latente

(1) LUSENA. — *Fisio pathologia dell'appereccchio Tiro-Paratiroidea*, Florence 1899.

(2) PFEIFFER et MAYER. — *Wiener Klin. Woch.*, N° 2, 1908.

était prolongée jusqu'à 69 heures, mais la maladie évoluait alors très rapidement, en 14 heures.

Nous pourrions rappeler beaucoup d'autres observations sur la tétanie parathyréoprive du chien ; personnellement nous avons de très nombreux cas qui — sauf un cas — sur trente animaux opérés ont toujours donné lieu à des symptômes nerveux, graves, suivis de mort spontanée, chaque fois que nous n'avons pas utilisé l'animal opéré pour en recueillir le sang, qui nous servait à d'autres expériences.

MAC CALLUM (1) a donné de la tétanie parathyréoprive du chien la description suivante : l'état parathyréoprive débute par des symptômes d'agitation et d'anxiété avec faibles secousses musculaires ici et là et des trémulations fibrillaires de la langue. Très rapidement l'animal passe au stade pendant lequel des spasmes tétaniques violents secouent tous les muscles. L'animal est toutefois, dans l'intervalle des crises spasmodiques, capable de marcher, mais il le fait difficilement, il a de la raideur des membres ; les pattes postérieures sont particulièrement maladroites, c'est la démarche ataxique ; fréquemment les pattes sont agitées d'une violente contraction et se dérobent sous le chien qui tombe. Parfois, soudainement, en marchant ou montant un escalier, le chien est pris d'une violente crise convulsive qui le jette à terre, les pattes sont étendues et rigides, la tête en opisthotonos, par contraction intense et permanente des muscles de la nuque. Après quelques minutes les muscles reprennent leur souplesse ordinaire et graduellement l'animal revient à l'état normal, en apparence. Le plus souvent, l'état de tétanie s'installe graduellement et progressivement ; pendant les spasmes on note un violent trismus, l'animal se mord la langue, la salive dégoutte de ses commissures labiales, tous les muscles de la face sont secoués et les yeux sont en exophthalmie de ce fait que la paupière supérieure est très rétractée ; la respiration est très affectée, on peut compter 200, 250 inspirations à la minute ; le sang est très rouge. Peu à peu les convulsions deviennent moins violentes, la respiration moins rapide, l'animal ne meurt pas à l'acmé d'une attaque ; il devient plus tranquille, il paraît mieux, subitement il meurt. Cependant la mort peut survenir dans un accès convulsif, comme l'ont vu JOUTY, ALQUIER, BARKELEY et BEEBE, LAUNOY.

CHRISTIANI opérant sur des rats voit également la mort précédée

(1) MAC CALLUM. — *Med. News.*, 31 octobre 1903 (Sérum thyrotoxisque) ; *John Hopk. Hosp. Bull.*, XVI, N° 168, 1905 ; *Centralb. f. Allg. Pathol. und. Pathol. anat.*, LXVI, 1905.

de symptômes tétaniques, suivre l'ablation des parathyroïdes.

Jusqu'à VASSALE et GÉNÉRALI les opérations réalisées par les expérimentateurs étaient des thyro-parathyroïdectomies ; après que KOHN eut démontré la présence constante des parathyroïdes internes, les chercheurs s'ingénierent à détruire séparément le système parathyroïdien, à l'exclusion du thyroïde. Les savants italiens opérant sur 9 chiens et 10 chats, voient tous les chiens succomber dans la huitaine, à la suite de parathyroïdectomie pure ; ils mouraient avec les symptômes convulsifs et respiratoires décrits par GLEY, MOUSSU et d'autres. Sur les 10 chats, 9 présentent les mêmes accidents que les chiens et meurent, le seul survivant mourut cachectique.

L'opération effectuée en deux temps ne donnait pas des résultats différents. ROUXEAU (1) obtint, après GLEY, sur des lapins des phénomènes identiques à ceux observés sur les chats et les chiens. Sur 21 lapins thyroïdectomisés complètement, 3 seulement échappent à la mort et ROUXEAU conclut que, chez le lapin, la parathyroïdectomie est une opération très grave, la thyroïdectomie étant au contraire, inoffensive.

De ces recherches fondamentales il reste acquis que le Chien, le Chat, le Lapin ont une égale sensibilité à l'ablation des parathyroïdes ; il en est de même pour le Rat (CHRISTIANI, ERDHEIM, ISELIN). Il y a lieu de faire remarquer toutefois qu'en ce qui concerne le Lapin, les suites de la parathyroïdectomie pure n'offrent pas toujours la régularité qui semble ressortir des expériences de thyro-parathyroïdectomie de ROUXEAU, GLEY (*Soc. Biol.*, 1897), REYNIER et PAULESCO (2), en raison de la topographie des parathyroïdes internes difficilement abordables, incluses qu'elles sont dans le corps thyroïde ; la parathyroïdectomie pure, complète, n'est donc pas possible si cette opération n'est pas accompagnée de l'ablation des thyroïdes ; il s'ensuit que chez le lapin il faut toujours faire une thyro-parathyroïdectomie pour obtenir avec sûreté les accidents parathyroïdiques. Cependant, comme nous le savons, les parathyroïdes internes étant le plus souvent très réduites, on peut, quand il n'y a pas de parathyroïdes thymiques, obtenir les accidents qu'entraîne la suppression des glandules. Tels sont ceux observés par ROUXEAU, HARVIER (3) et d'abord par GLEY, « phéno-

(1) ROUXEAU. — *C. R. Soc. Biol.*, 27 juillet 1895, p. 636 et p. 638 ; 19 octobre 1895, p. 661 ; 28 novembre 1896, p. 970 et 9 janvier 1897, p. 17 ; *Arch. de Physiol.*, 1897. N° 1, p. 136.

(2) REYNIER et PAULESCO. — *Jal de Médecine Interne.*, 1899.

(3) HARVIER P. — *Thèse de Médecine*, Rousset, édit.

mènes convulsifs débutant d'ordinaire par une trémulation marquée des poils du museau, par des phénomènes paralytiques quelquefois très précoces et débutant souvent par les extenseurs des membres antérieurs. La trémulation fibrillaire continue, menue et discrète se généralise en même temps qu'apparaît un tremblement saccadé, intermittent, plus ou moins étendu ».

On a noté de la dilatation pupillaire qui se voit aussi chez le Chien; chez *Macacus Cynomolgus* nous avons vu de l'inégalité pupillaire pendant la crise tétanique; on observe chez le Lapin de la salivation, de la vascularisation anormale des oreilles. Les accidents parathyréoprives tuent le lapin en 36 à 48 heures le plus souvent, rarement ils dépassent huit jours.

Ces accidents sont bien la conséquence de la suppression des parathyroïdes comme les expériences de contre-épreuve l'ont établi : HARVIER enlève sans dommage la thyroïde (plus parathyroïde interne) à douze lapins; douze jours après il fait l'ablation des glandules externes laissées en place : onze lapins meurent.

Contrairement au Lapin, le Chat présente des dispositions anatomiques le plus souvent favorables à l'ablation des glandules sans lésion des thyroïdes. C'est donc un animal de choix pour réaliser la parathyroïdectomie pure. VASSALE et GENERALI, MOUSSU, WELSCH, BIEDL, JEANDELIZE, KISHI, VINCENT et JOLLY, PINELES, HAGENBACH (1), HARVIER et MOREL (2), J. OTT (3) ont montré que cet animal succombe toujours et assez rapidement (en cinq jours en moyenne) à la parathyroïdectomie totale. L'état parathyréoprive se manifeste en 36 à 48 heures par de la parésie des mouvements ambulatoires, une faible raideur, de l'exagération de certains mouvements de la marche; puis viennent les trémulations fibrillaires et des accès convulsifs courts mais violents à début explosif. Ces convulsions sont particulièrement impressionnantes : l'animal se roule à terre ou bondit dans sa cage, projeté contre les parois de celle-ci; le masséter est en contraction tonique, la température atteint de 41 à 42°,5. La crise terminée l'animal reste allongé souvent en opisthotonos et les membres en contraction tonique; les convulsions et contractions s'amendent, disparaissent, l'animal reste haletant, en dyspnée intense; le calme revient, mais l'animal reste hébété, triste, il ne répond pas aux caresses; quelques trémulations fibrillaires secouent de temps à

(1) HAGENBACH. — *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, 1907, p. 327.

(2) HARVIER et MOREL. — *C. R. Soc. Biol.*, 1909, p. 837.

(3) J. OTT. — *Internal Secretion.*, 1910, Easton.

autre un groupe musculaire. On note encore du trismus, du mâchonnement, de petites attaques épileptiformes localisées, de l'anorexie. JEANDELIZE qui a expérimenté chez le Chat donne une description typique de l'état convulsif parathyréoprive chez ce mammifère : « Un chat âgé de sept semaines, pesant 527 grammes est opéré de thyro-parathyroïdectomie totale, sous chloroforme. Le lendemain l'animal est étendu par terre, le museau reposant sur le sol, il ne peut se tenir debout ; le premier segment de la patte antérieure gauche reste en flexion permanente ; quarante respirations à la minute. Le troisième jour après l'opération l'animal présente une crise convulsive violente ; le cinquième jour : « On prend l'animal en main, on le repose à terre. On le voit alors se dresser sur les pattes postérieures, la tête haute, puis il retombe sur les pattes de devant ; il avance ainsi en faisant ce saut plusieurs fois tout en décrivant une circonférence. Il tombe alors sur le côté, est pris de convulsions toniques, puis cloniques, de stertor, de coma. Cela dure quelques instants, puis l'animal se relève et tout rentre dans l'ordre. Il pousse fréquemment des gémissements ; sa température rectale est de 35°,5 », l'animal succombe le septième jour.

Les expériences les plus intéressantes faites sur cet animal sont celles d'HARVIER ; nous en donnons un court aperçu :

a) Sur deux animaux, HARVIER fait agir le thermo-cautère sur une large portion de tissu thyroïdien. Aucun trouble pendant une observation de six mois ;

b) Destruction au thermo-cautère des quatre parathyroïdes chez deux animaux. Mort rapide en trois et quatre jours de tétanie aiguë convulsive ;

c) Chez deux animaux, dans une première intervention, destruction de deux parathyroïdes. Rien pendant 23 jours et 30 jours. Dans un deuxième temps, destruction des parathyroïdes restantes : mort en 2 ou 3 jours ;

d) Chez deux animaux, destruction de trois parathyroïdes. L'un d'eux meurt de tétanie en 26 heures ; le second présente des phénomènes convulsifs pendant les 48 heures suivantes, puis succombe 36 heures après la destruction de la quatrième parathyroïde ;

e) Chez deux animaux, destruction certaine des quatre parathyroïdes. Survie ; mais ces animaux présentaient des parathyroïdes intra-thymiques.

Nous avons tenu à grouper ces résultats d'HARVIER, non seulement à cause de leur valeur probante, mais encore en raison de la méthode avec laquelle les expériences ont été conduites.

PFEIFFER et MAYER (1) ont étudié la tétanie parathyréoprive chez les souris (68 souris opérées) ; chez cet animal la tétanie comprend deux phases ; après une latence de 12 à 24 heures on observe des crampes cloniques et de la rigidité tonique, puis dans une seconde phase l'agitation motrice est le symptôme le plus frappant ; elle s'accompagne d'ataxie et de rigidité tonique. Les animaux entrent dans une sorte de coma puis meurent après une assez longue agonie. De nombreuses ablations totales de l'appareil thyro-parathyroïdien ont été faites par ERDHEIM chez le Rat. Chez cet animal ERDHEIM détruit les glandules avec un fin cautère ; il établit la nature exclusivement parathyroïdienne de la tétanie par un soigneux examen microscopique des glandes prélevées à l'autopsie. Chez le rat l'état parathyréoprive est acquis 24 à 36 heures après l'opération. Cet état consiste en trémulations, spasmes, tremblement persistant de la musculature corporelle, convulsions toniques, épilepsie. Chez 29 rats parathyroïdectomisés la tétanie ne manque dans aucun cas ; mais, dans douze de ces exemples elle revêt un caractère clonique, la mort survenant du 54^e jour au 162^e jour. Chez le Rat qui n'a, nous l'avons vu, que deux parathyroïdes (quelquefois une parathyroïde accessoire à la pointe du thymus), la moitié d'une de ces glandules suffit souvent à préserver l'animal de la tétanie ; malgré cela, il semble qu'on puisse considérer les animaux en état de tétanie latente, puisque, même après l'ablation d'une seule parathyroïde, on peut assister à des attaques convulsives. Celles-ci font par contre, absolument défaut, quand on détruit les thyroïdes seules sans altérer les parathyroïdes.

En dehors de ces faits généraux ERDHEIM a étudié avec soin les troubles trophiques survenant dans la dentition des animaux parathyroïdectomisés ; nous reviendrons plus loin sur ces faits spéciaux en étudiant le métabolisme du calcium des animaux parathyroïdectomisés. Les résultats d'ISELIN (1) sur les rats adultes et jeunes sont confirmatifs de ceux de CHRISTIANI et ERDHEIM ; ils sont également d'accord avec ceux d'autres auteurs pour affirmer la mort rapide des jeunes animaux ; enfin, ils démontrent au surplus que les animaux issus de parents ayant survécu à une parathyroïdectomie partielle ne survivent que quelques heures à la parathyroïdectomie et meurent dans une crise de tétanie épileptiforme foudroyante. Ce sont des faits d'une haute importance quand on

(1) PFEIFFER et MAYER. — *Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. und Chir.*, 1907 et *Wiener Klin Woch.*, 1907-1908.

(1) ISELIN. — *Deutsch. Zeitsch. f. Klin. Chir.*, 1908, 93, pp. : 397 et 494.

en applique les résultats à l'explication de morts rapides, chez l'enfant, au cours de convulsions d'origine inconnue.

Étudiés dans d'autres espèces animales, les résultats de la parathyroïdectomie sont moins concordants que ceux obtenus avec le Chien, le Chat, le Lapin et le Rat.

Chez la Chèvre, CHRISTENS, LANG, BIEDL ont effectué des thyro-parathyroïdectomies totales et obtenu des accidents tétaniques.

Chez le Mouton, le Porc, le Cheval, l'Ane, les résultats sont incertains. J'ai rappelé les recherches de JOUTY sur la Poule ainsi que les miennes, je n'y reviendrai donc que pour appuyer sur l'importance de l'âge comme facteur favorisant les symptômes parathyroïdiques chez cet oiseau.

En ce qui a trait aux vertébrés inférieurs, on peut difficilement retenir les expériences faites par LANZ sur les *Poissons* (Ammonoëtes, Roussettes et quelques Téléostéens); LANZ aurait observé des accidents convulsifs sur la Roussette mais GUIART n'a pu confirmer ces données. Sur les *Batrachiens*, je signale les expériences de NICOLAS qui thyroïdectomise des Salamandres et observe des accidents : contractures, ataxie, d'allure parathyroïdique; GLEY et PHISALIX ont vu, chez *S. maculata* après thyro-parathyroïdectomie, de la contracture des pattes antérieures, de l'ataxie, de l'anorexie.

CHRISTIANI qui en 1894 opère des Lézards (*Lacerta muralis* et *L. viridis*) et des Couleuvres en 1895 n'a pas vu de faits bien remarquables et surtout bien évidents; MOREL n'obtient rien non plus après thyroïdectomie de grands Sauriens de la pampa argentine; DOYON et CAREFF prétendent par contre avoir obtenu de la paralysie et la mort du 3^e au 8^e jour après destruction des parathyroïdes aortiques de la tortue d'Afrique. DOYON (1) a résumé comme suit l'effet de la destruction des parathyroïdes chez la Tortue : « La destruction des deux glandules provoque des paralysies et la mort. Les paralysies débutent toujours par le train antérieur. La durée de la survie paraît dépendre principalement de la température. Chez les tortues conservées au laboratoire à 12°-18° la mort survient du 3^e au 8^e jour. La destruction d'une seule parathyroïde est sans effet; il en est de même de celle du corps thyroïde, au moins chez les tortues âgées.

Résumé. — Il résulte en définitive des recherches de nombreux auteurs que chez le Chien, le Chat, le Renard, le Blaireau, le Lapin, le Rat, la Souris, la Chèvre, l'ablation totale de l'appareil thyro-parathyroïdien ou mieux la *Parathyroïdectomie pure* détermine dans un

(1) DOYON. — *Journ. de Physiol et de Pathol. gén.*, 1907, p. 457.

temps plus ou moins court l'apparition de troubles nerveux caractérisés par une alternance de périodes d'excitation et de dépression : secousses toniques et cloniques, paralysie flasque ou rigide et par la mort en un temps plus ou moins court. D'une façon très habituelle la parathyroïdectomie intégrale détermine un état pathologique aigu dont l'évolution est rapide et le pronostic souvent, mais non toujours fatal.

Il ne paraît donc pas que la preuve de l'absolue nécessité de la présence des parathyroïdes, pour la vie, soit donnée. Jusqu'à ce que soit démontrée la présence de parathyroïdes accessoires dans tous les cas de survie, nous ne pouvons donc accepter, comme générale, la théorie du « toujours mortel » dont sont partisans les auteurs cités par nous dans ce chapitre. En d'autres termes, nous estimons qu'elle est très vraisemblable, cette théorie, en ce qui concerne au moins les vertébrés supérieurs, singes y compris, mais il nous paraît difficile de la généraliser et d'y comprendre tous les vertébrés.

Un fait qui se trouve ici indubitablement démontré c'est le rapport entre les parathyroïdes et la tétanie. *Pas de tétanie sans lésions parathyroïdiennes* ; ceci ressort de l'expérimentation ; disons que cette conclusion expérimentale paraît également, de plus en plus, rallier les cliniciens.

Puisque la *tétanie* est le symptôme le plus certain d'une insuffisance des parathyroïdes il ne paraîtra pas inutile que nous définissions dans ses traits les plus accentués ce que l'on entend par ce mot, emprunté au vocabulaire de la clinique humaine.

La Tétanie chez l'Homme et chez le Singe

Différentes formes de Tétanie

En physiologie expérimentale le mot *tétanie* est appliqué à l'état convulsif plus ou moins aigu, plus ou moins accentué, dans lequel se trouvent les animaux parathyroïdectomisés. Contractures, mouvements fibrillaires, secousses, tremblements, mouvements toniques et cloniques, rigidité musculaire, contraction des extenseurs et fléchisseurs, tout cela rentre dans le cadre de la tétanie expérimentale déterminée par l'ablation des parathyroïdes.

En clinique, l'analyse de la « tétanie » ou mieux des états tétanoïques a été faite beaucoup plus finement.

Le mot de tétanie a été créé par CORVISART en 1852; TROUSSEAU, ERB, CHVOSTEK pour ne citer que les auteurs qui en ont décrit des signes diagnostiques, l'ont particulièrement étudiée. « Elle consiste en crampes douloureuses survenant par accès, occupant de préférence les extrémités et ne s'accompagnant d'aucun trouble notable des autres fonctions nerveuses » (H. LAMY). On ne la considère plus aujourd'hui comme une maladie mais comme un syndrome relevant de divers facteurs : lactation, grossesse, intoxications diverses. Toutefois, certaines formes de tétanies dont la cause principale nous échappe encore sont considérées comme *tétanies primitives* ; les autres formes, liées à des affections du tube digestif, aux maladies infectieuses, aux intoxications, à la grossesse, l'allaitement, sont dites : *tétanies symptomatiques*.

Les *symptômes* sont : engourdissements, picotements douloureux aux extrémités des doigts, malaise général, anxiété, ce sont là les prodromes ; puis vient la crise qui se manifeste par des crampes douloureuses apparaissant souvent d'abord aux membres supérieurs ; la main est contracturée dans une attitude que TROUSSEAU compare à la « main d'accoucheur » : doigts allongés dans l'adduction par rapport à l'axe de la main, et réunis en cône. Mais souvent la flexion des doigts dans la paume de la main est complète ; la main est souvent contracturée en flexion, à angle droit sur l'avant-bras ; si le coude et l'épaule sont pris, le membre tout entier est appliqué fortement au thorax. Tout mouvement peut être impossible, et toute tentative de mouvement est douloureuse.

Aux membres inférieurs les orteils sont fléchis vers la plante du pied, celle-ci est fortement excavée et le dos du pied cambré ; c'est le *spasme carpopédal* de TROUSSEAU.

Au visage, la contracture se traduit par des grimaces, du trismus, du rire sardonique, parfois la langue, le larynx sont intéressés ; le *laryngospasme* est considéré suffisant par ESCHERICH pour justifier le diagnostic de tétanie, HARVIER admet complètement cette opinion. Il n'y a pas de fièvre habituellement dans la tétanie (sauf le cas de tétanie au cours d'états infectieux) ; le pouls, la respiration ne sont modifiés que dans les fortes crises ; il peut y avoir de l'albuminurie (grossesse) ou de la glycosurie.

Parmi les symptômes de la tétanie le plus constant est l'*hyperexcitabilité des nerfs moteurs et des muscles*, surtout étudiée par TROUSSEAU, CHVOSTEK pour l'hyperexcitabilité mécanique et par ERB pour l'hyperexcitabilité galvanique. Cette hyperexcitabilité se manifestera par les signes suivants :

SIGNE DE TROUSSEAU. — La compression du bras au niveau du

biceps détermine au bout de quelques instants un accès de contraction des muscles de la main. D'après HARVIER, ce symptôme existe presque uniquement dans les formes déjà sévères de tétanie; il fait le plus souvent défaut dans toutes les autres.

SIGNE DE CHVOSTEK ou « signe du facial ». La percussion légère avec le médius, effectuée sur le milieu d'une ligne allant du conduit auditif externe à la commissure labiale du même côté, détermine une contraction brusque « en éclair » des muscles peauciers de la face innervés par le facial.

Ce signe est plus ou moins net, CHVOSTEK en distingue trois degrés : a) tous les muscles de la face se contractent après la percussion ; b) seuls les muscles de l'aile du nez et de la bouche entrent en contraction ; c) la percussion détermine la contraction isolée des muscles péribuccaux.

Le phénomène de CHVOSTEK est bilatéral.

Le signe de CHVOSTEK est complété par le signe de WEISS qui consiste dans la contraction des muscles orbiculaire, frontal et sourcillier après percussion de la branche temporo-faciale ; le phénomène de WEISS comme celui de CHVOSTEK est bilatéral.

SIGNE DE ERB. — Il consiste dans l'hyperexcitabilité *électrique* des nerfs moteurs par le courant galvanique surtout. Assez souvent il y a aussi hyperexcitabilité faradique (FRANKL-HOCHWART).

L'*hyperexcitabilité galvanique* se traduit : 1^o par la possibilité d'obtenir des contractions musculaires à la fermeture du pôle négatif avec des courants d'intensité très faible (inférieurs à 1 milliampère) ;

2^o Par l'hyperexcitabilité à l'ouverture du courant positif ;

3^o Par l'hyperexcitabilité à l'ouverture du courant négatif.

Normalement, quand on place une électrode sur la colonne vertébrale et l'autre sur un point bien choisi d'un nerf, il ne se produit aucune contraction dans le muscle correspondant pendant le passage du courant si l'on ne dépasse pas 15 à 20 milliampères ; la contraction n'a lieu qu'à l'ouverture et à la fermeture.

Sur l'enfant : 1^o si l'électrode active correspond au pôle négatif un courant de *faible intensité* ne détermine de contraction qu'au moment de la fermeture : (NFC) ;

2^o Un courant de *moyenne* intensité détermine une contraction (NFC) mais aussi une contraction à la fermeture du pôle positif (PFC), moins forte que (NFC). Avec un courant un peu plus fort on a (NFC), puis (PFC) et aussi une contraction à l'ouverture du pôle positif (PCC) ;

3^o Un courant de *forte* intensité détermine :

α) A la fermeture du pôle négatif une contraction qui, au lieu de

disparaître, se prolonge sous la forme d'un tétanos musculaire pendant toute la durée du passage du courant (N⁺Te) ;

β) Une contraction à l'ouverture et à la fermeture du pôle positif (PFC) et (POC) ;

γ) Une contraction moins forte à l'ouverture du pôle négatif (NOC)

D'après la loi de PFLÜGER on a :

$$NFC \succ PFC \succ POC \succ NOC$$

Dans la tétanie infantile les modifications portant sur l'excitabilité galvanique des nerfs ont été beaucoup étudiées, et, encore récemment par HARVIER au beau travail duquel nous renvoyons (1). Nous citerons pour mémoire ce que donnent les réactions galvaniques des nerfs chez les enfants normaux, d'après quelques auteurs.

	NFC	PFC	POC	NOC (2).
PFAUNDLER.	1,4	2	3,6	8,2
HARVIER.	0,75-2	1,5-2,5	5-6,2	8,5

Ces chiffres représentent des milliampères. Pour HARVIER ils étaient mesurés au niveau du nerf cubital droit, au moyen d'un galvanomètre apériodique de GAIFFE, système d'ARSONVAL et d'une clef de COURTADE pour les interruptions.

Nous ne nous arrêterons pas plus longtemps sur les faits intéressants la tétanie de l'homme ; on trouvera cette question longuement étudiée dans tous les Traités généraux de médecine ; rappelons simplement encore que l'on a signalé l'*hyperexcitabilité des nerfs sensitifs* (signe d'HOFFMANN), celle-ci ne paraît pas avoir une signification diagnostique très importante.

L'hyperexcitabilité galvanique des muscles et des nerfs moteurs (signe de ERB) n'a pas été fréquemment étudiée par les physiologistes. Les expériences d'HARVIER sont à notre connaissance les plus étendues sur ce sujet. HARVIER a recherché l'hyperexcitabilité galvanique chez le Lapin paraéthyrôidé, il a pu démontrer que le signe de ERB est manifeste chez cet animal.

En résumé, la symptomatologie de la tétanie chez l'Homme est tout à fait correspondante à celle observée chez l'animal. Tous les signes observés chez l'Homme se retrouvent chez l'animal et vice versa. L'identité des symptômes parathyréoprives chez l'animal avec ceux de la tétanie humaine est particulièrement frappante

(1) Voyez aussi : HUTINEL et BABONNEIX ; *Les maladies des enfants ; la Tétanie*, t. v.

(2) Dans ces formules : P = pôle positif ; N = pôle négatif ; F = fermeture ; O = ouverture ; C = contraction.

quand on *expérimente chez le Singe*. Voici trois observations que nous avons eu l'occasion de faire récemment et qui ne laissent pas le moindre doute sur cette identité symptomatique, quelquefois difficile à apprécier avec les Mammifères tels que le Chien, le Chat ou le Lapin.

Recherches personnelles :

Macacus Cynomolgus N° 1. — Le 17 décembre 1913 nous faisons l'ablation de l'appareil thyro-parathyroïdien à un *Macacus cynomolgus* mâle, du poids de 900 gr. L'intervention est faite sous chloroformisation ménagée. Le singe est d'une extrême sensibilité, au chloroforme, malgré l'injection préalable (1/2 heure avant) de 0 gr. 01 de HCl. morphine.

On enlève 0 gr. 10 de tissu thyro-parathyroïdien. Remarquons le poids considérable de ce tissu par rapport au poids corporel.

Au début de l'anesthésie l'animal a présenté une syncope de 2 à 3 minutes, qui a été vaincue par les manœuvres habituelles : traction rythmée de la langue, mouvements rythmiques du thorax. Les suites immédiates de l'intervention sont normales.

18 décembre. — Rien d'anormal dans la matinée; l'animal a conservé toute son agilité.

A 15 h. 1/2 (24 heures environ après l'ablation) le *M.* paraît somnolent, il a des mouvements brusques de la tête, en avant ; sa tête tombe comme celle d'un individu qui s'endort. Bon appétit.

19 décembre. — Dès 8 h. 1/2 on remarque une faiblesse générale, des contractions musculaires généralisées ; la respiration est rapide (72-80 par minute), de temps à autre secousses cloniques des muscles de la nuque et du dos. L'animal est tout à fait conscient, il se met sur la défensive quand on veut l'approcher. Salivation visqueuse. Les yeux sont ouverts, les pupilles moyennement dilatées, pas de nystagmus.

A 9 h. 30. — Grosses secousses très violentes ; sécrétion muqueuse du nez.

A 9 h. 45 nouvelles secousses très violentes et répétées de la tête et des jambes. La température = 37°5. Les pupilles sont inégales, la droite plus large ; le réflexe à la lumière est faible ; les réflexes tendineux sont nuls. Les mains sont en flexion mais sans contraction ; la respiration est sifflante, la nuque raidie.

L'animal semble beaucoup souffrir, il est agité d'un tremblement continu surtout marqué au niveau de la face et du tronc ; de temps à autre secousses généralisées, très rapides, durant de 20 à 30 secondes.

L'animal est tombé sur le côté droit ; les yeux sont fermés ; la température rectale est de 36°9 ; la peau toutefois donne une sensation de chaleur.

A 11 h. 10. — L'animal accepte du lait, il peut s'asseoir ; il reprend de la vigueur ; mange du pain en abondance et gloutonnement. La respiration est normale.

A 12 heures. — L'animal quoique encore un peu agité, est presque normal ; il se suspend par les mains et les pieds au grillage de sa cage.

A 13 h. 15. — Température 38°5. Respiration rapide, réapparition des secousses, plus particulièrement dans le train postérieur.

A 14 h. 20. — Tremblement généralisé ; chute sur la face ; prosthotonos ; secousses musculaires rapides ; plaintes. On constate une parésie prononcée des membres postérieurs ; l'animal placé en dehors de sa cage, peut, dans les intervalles où les secousses musculaires s'amendent, se trainer sur son derrière il avance en soulevant son corps sur ses mains et mobilisant son tronc, en bloc, à la manière d'un cul-de-jatte ; pas de trismus ; réaction pupillaire à la lumière. Impossible d'examiner l'état des réflexes tendineux. Les muscles des jambes sont en contraction modérée mais permanente, les doigts sont en flexion, mais non forcée.

A 14 h. 40. — L'animal, qui se tenait assis, tombe sur le flanc droit, se relève,

puis retombe ; se relève encore, retombe, ainsi de suite. Cependant il lutte d'une façon évidente ; pour rester assis il se colle dans un coin de sa cage et se cramponne par un doigt au grillage ; il conserve toute sa lucidité. On note de l'horripilation généralisée.

Ce qui domine le tableau de cette crise convulsive ce sont d'une part les contractions musculaires rapides, surtout de la masse lombaire et la parésie rigide des membres postérieurs.

A 15 h. 50. — L'animal est bien ; les contractions ont cessé, mais l'impotence fonctionnelle des jambes persiste ainsi que la contraction des fléchisseurs des doigts. Peu à peu le *M.* reprend son aspect normal, il mange du riz au lait ; il prend ses aliments avec des mouvements lents, automatiques, et les porte à sa bouche, sans aucune incoordination motrice.

A 17 heures. — La parésie du train postérieur s'amende ; l'animal saute au grillage de sa cage. Placé dans le laboratoire, il court, grimpe, mais se fatigue vite, et, au bout de quelques minutes, tombe à terre essoufflé.

La crise a duré neuf heures environ.

20 décembre. — De 8 heures à 10 heures du matin nous n'observons rien d'anormal ; l'animal est vif, alerte, prompt à la riposte quand on l'agace ; son poids est de 900 gr., sa température de 38°3. A 11 heures secousses très nettes des muscles de la tête ; à 11 h. 6, l'animal tombe sur le côté, pourtant il se relève, mais péniblement, puis retombe, se relève ; il lutte nettement contre la paralysie qui l'envahit, en même temps que les secousses se multiplient et deviennent de plus en plus violentes. Nous notons un léger opisthotonos, du grincement de dents.

A 11 h. 36 — L'animal ferme les yeux ; une grosse secousse projette le corps en entier à 20 ou 25 centimètres de l'endroit où il reposait, allongé. La crise est douloureuse, l'animal pousse des plaintes répétées ;

A 13 h. 30. L'animal toujours couché, très abattu ; tremblements continuels ; la conscience de notre Macaque n'est pas obnubilée ; il accepte et grignote une pomme de terre ; il la laisse d'ailleurs bientôt et retombe. La respiration est sifflante, rapide ; il boit avec vivacité l'eau que nous lui offrons ; il renifle violemment, laisse pendre la langue hors de la bouche.

A 14 h. 15. — L'animal paraît entrer dans le coma ; il est indifférent à ce qui se passe autour de lui, ne répond ni aux caresses, ni aux excitations ; les yeux sont mi-clos, la tête est continuellement agitée de tremblements convulsifs.

A 14 h. 34. — Nous notons : *contraction et paralysie des jambes, flexion des orteils, le pied ramené en dedans ; contracture et paralysie des bras ; l'avant-bras est fléchi sur le bras, la main en pronation, les doigts contracturés, c'est la griffe dans toute sa netteté. Les bras sont collés le long du thorax, leur écartement est excessivement douloureux et provoque des plaintes aiguës.*

Toute l'attitude est celle d'une *tétanie typique*. 86 respirations par minute.

A 15 heures. Animal couché sur le flanc droit ; tête en extension faible ; yeux ouverts, regard conscient ; respiration rapide et profonde ; toujours les bras sont collés le long du corps, l'avant-bras en demi-flexion, les mains en pronation et flexion de tous les segments ; les membres inférieurs sont en extension, rigides ; les tremblements musculaires persistent et sont surtout localisés dans la région du facial ; de temps à autre on assiste à des secousses répétées et violentes ; les pupilles sont moyennement dilatées ; pas de nystagmus ; la bouche est un peu ouverte ; léger trismus ; crises d'épilepsie jacksonnienne du bras droit de temps à autre ; toute l'attitude de l'animal, ses regards qui quêtent la plainte et le secours accusent une grande souffrance.

A 16 h. 30 même état. Nous faisons avaler à la cuiller, un peu de lait ; pas de vomissements.

A 17 h. 30. La crise touche à sa fin ; mais la contracture des doigts et des mains, la parésie des membres postérieurs sont encore accentuées ; l'animal toutefois peut se tenir sur son séant ; il boit de lui-même. Nous lui offrons un fragment de banane qu'il ne peut saisir avec ses doigts contracturés. Toutefois,

il peut ramasser entre ses deux poings fermés la banane placée sur le plancher de sa cage et la porter à sa bouche ;

A 18 heures Nous cessons l'observation, la crise s'amendant de plus en plus ; cette crise a duré sept heures.

24 décembre.— Du 20 au 24 rien; animal très bien; appétit excessif. Le 24 l'animal est un peu agité, il a de légers tremblements musculaires ; de la paralysie de l'épaule droite, il gémit. Après une miction abondante, ces phénomènes disparaissent.

Du 25 au 29 décembre. — Nous notons quelques contractions de l'épaule, droite, l'animal paraît atteint de boulimie; il pèse 1.105 grammes.

Nous essayons les signes de Trousseau et de Chvostek ; résultats négatifs.

31 décembre. — Le spasme carpopédal est tout à fait net.

Du 31 décembre au 31 janvier, nous n'observons que des trémulations musculaires de l'épaule droite.

3 janvier 1914. — Une violente crise tétanique débute à 10 h. 30 ; mêmes phénomènes que précédemment. Tétanie typique (phénomène du poing).

A 13 h. 15 ; l'animal est trouvé couché sur le flanc gauche ; les jambes en extension, les orteils en flexion, le pied ramené en dedans. La respiration est très rapide, incomptable ; le cœur arythmique. Nous notons encore de violentes secousses des muscles des gouttières vertébrales et de la masse lombaire, l'animal est soulevé à chaque secousse ; le corps est chaud au toucher. *Les bras sont collés au thorax, les avant-bras en demi-flexion, les mains en pronation et les doigts contracturés et fléchis.* L'impotence fonctionnelle des bras et des jambes est absolue. L'animal est haletant ; les yeux sont grands ouverts ; le regard suit les mouvements des personnes qui sont au laboratoire ; pas de trismus ; les pupilles sont dilatées, pas d'inégalité pupillaire. Pas de plaintes.

L'extrémité de la langue est sanguinolente. l'animal s'est mordu violemment plusieurs fois.

A 13 h. 45 La crise paraît rétrocéder ; la respiration est rapide et courte, surtout diaphragmatique.

14 heures. L'animal se met sur son séant ; boit du lait avec avidité.

15 heures. Encore abattu ; persistance de quelques trémulations fibrillaires, de la parésie du train postérieur et de la tétanie des membres antérieurs. Contrairement aux crises précédentes la crise ne se termine pas ; on quitte l'animal à 19 heures ; il était dans le même état. Le lendemain 4 janvier, même état convulsif ; le lundi 5 janvier même état. *Ainsi depuis 48 heures l'animal est en état de tétanie aiguë permanente.*

Du 5 au 15 janvier, l'animal est en bon état apparent.

15 janvier. — L'animal s'est plaint toute la journée ; il reste accroché au grillage de sa cage.

16 janvier. — 8 heures du matin. On trouve l'animal affalé dans sa cage ; pas de secousses convulsives, pas de fibrillations musculaires ; au toucher, l'animal est froid. On le réchauffe entre deux épaisseurs d'ouate. Anorexie absolue.

16 heures. — Quelques contractions des bras et des jambes ; l'écartement des membres en dehors de l'axe du corps, provoque des plaintes. Signe de TROUSSEAU, d'une grande netteté.

La face est bouffie, surtout les lèvres et le menton ; la température rectale est inférieure à 28° (début de l'échelle de notre thermomètre).

17 heures. — Injection sous-cutanée de 6 centimètres cubes d'extrait chloruré sodique de thyroïdes de mouton ; puis, peu après, injection intra-péritonéale de 20 centimètres cubes de solution aqueuse des mêmes glandes. Pas d'action notable. L'animal est placé pendant quelque temps à l'étuve de Roux, à 37°

17 janvier. — L'état comateux de l'animal persiste. A 16 h. 30, il peut s'asseoir ; le moindre contact périphérique provoque une intense réaction des muscles de la paroi abdominale, cette réaction de contraction arrache des cris à l'animal.

Anorexie toujours complète ; l'animal ne *peut pas avaler* le lait introduit dans sa bouche ; il y a vraisemblablement du laryngospasme. Hypothermie. Température inférieure à 28°.

18 janvier. — Toujours même état comateux. Anorexie. Hypothermie.

19 janvier. — L'animal a succombé dans la nuit du 18 au 19. Les résultats de l'autopsie que je n'ai pu faire moi-même étaient les suivants : intestin dilaté, congestionné, pas de gaz ; l'estomac renferme un liquide jaune, visqueux et abondant ; la rate paraît sclérosée, elle est dure au toucher ; le foie n'a pas de lésions apparentes, le vésicule biliaire est vide. L'animal pesait, le 19 janvier, 1.140 grammes.

Macacus Cynomolgus N° 2. — 1 k. 180. Thyro-parathyroïdectomie complète sous chloroforme ménagé, le 22 décembre 1913.

23 décembre. — Il s'est formé un petit hématome à gauche.

24 décembre. — La plaie est ouverte, on enlève le caillot ; on lave largement avec de l'eau oxygénée diluée dans du liquide de RINGER-LOCKE, pas de suppuration. La cicatrisation s'est faite par la suite dans les meilleures conditions.

Du 23 décembre 1913 au 21 janvier 1914, l'animal ne présente aucun symptôme anormal.

21 janvier 1914. — A 12 h. 45, l'animal qui depuis le matin prend des attitudes bizarres, est animé brusquement de secousses convulsives violentes ; la température rectale : 36°. L'animal est conscient.

Nous voyons le singe à 15 heures, il n'a plus de secousses, mais il est contracturé ; les bras, dont les segments sont en flexion sont collés au thorax, les doigts sont en *extension*, le pouce en dedans (main d'accoucheur), le visage qui depuis plusieurs jours présentait de la bouffissure est très nettement œdématié ; la respiration est rapide : 144 mouvements par minute. L'animal est couché sur le côté, les jambes repliées, la tête en avant, en chien de fusil.

17 heures. — Pas de secousses, main paralysée avec contracture. L'animal ne refuse pas la nourriture ; il mange de la banane trempée dans du lait.

22 janvier 1914. — L'animal est trouvé mort. Les mains sont restées en contraction, les quatre doigts repliés sur le pouce. Le poids du singe est de 1 k. 330 grammes. A l'autopsie, on trouve dans l'estomac un liquide blanchâtre, très liquide, non visqueux ; l'intestin est congestionné ; la rate paraît normale, le foie est marbré ; peu de bile dans la vésicule biliaire.

Macacus Cynomolgus N° 3. — Opération de thyro-parathyroïdectomie bilatérale le 24 décembre 1913. Poids des glandes enlevées 0 gr. 09. Poids du singe : 820 gr.

Jusqu'au 2 janvier l'animal reste vif, hargneux ; émotif plus que de coutume peut-être. Le 3 janvier nous notons une hyperesthésie considérable, le simple contact du doigt sur le dos détermine un déplacement *en bloc* de tout le corps, qui se trouve projeté d'une extrémité à l'autre de la cage ; l'animal présente de la raideur des bras, de l'extension des doigts, sans flexion de la main (type de la main d'accoucheur), de la parésie du train postérieur ; des frémissements musculaires de l'épaule.

L'animal est triste, contrairement à notre précédent opéré ; il mange relativement peu ; la tête paraît lourde, se penche en avant, comme celle d'un homme qui somnole.

5 janvier 1914. — La crise que nous pressentions depuis quelques jours est éclatée ; elle est très grave

L'animal est trouvé affalé dans sa cage, à plat ventre, en grenouille ; il est froid au toucher ; pas trace de convulsions, ni de fibrillations musculaires ; l'état général est celui d'une paralysie flasque, peut-être un peu de contracture des membres antérieurs ; l'animal est conscient ; il n'a pas perdu toute force musculaire ; quand on veut le sortir de sa cage, il se cramponne au plancher grillagé. L'état s'aggrave ; l'animal entre dans un demi-coma dont il ne sortira pas pendant plus de 48 heures ; il meurt le 7 janvier.

En *résumé*, sur les *trois* *Macacus cynomolgus* que nous avons opérés de thyro-parathyroïdectomie totale, les *trois animaux sont morts*. Ils ont présenté des phénomènes pathologiques différents :

Macaque n° 1. — Vingt-quatre heures après l'opération, tétanie ; celle-ci devient chronique, trois crises du 18 décembre au 31 décembre ; puis tétanie de quarante-huit heures ; puis repos, période d'asthénie et de paralysie flasque, hypothermie, et mort.

Macaque n° 2. — Une seule crise très grave, éclatant *trente jours après l'opération*. Cette crise est mortelle.

Macaque n° 3. — Une seule crise très grave, éclatant *douze jours après l'opération*. Cette crise est mortelle.

Nos résultats sont donc tout à fait en contradiction avec ceux de VINCENT et JOLLY (1).

Notre ami F. ARMAND-DELILLE qui connaît bien la tétanie infantile et qui s'est trouvé assister à l'une des crises que nous venons de décrire a été particulièrement affirmatif sur l'identité des symptômes observés chez notre Macaque n° 1 avec ceux observés chez l'enfant. Si nous ajoutons que, chez l'enfant tétanique, HARVIER a toujours trouvé des lésions des parathyroïdes : foyers d'apoplexie ou hémorragies diffuses, transformation chromophile des cellules et transformation pseudo-vésiculaire des travées cellulaires ; sclérose partielle ou totale, infiltration graisseuse, altérations nucléaires diverses, on est tout à fait en droit de conclure que la tétanie infantile résulte, ainsi que la tétanie expérimentale du Singe, d'une insuffisance ou d'une déficience absolue de la sécrétion parathyroïdienne.

LA TÉTANIE CHRONIQUE ET LA TÉTANIE LATENTE.

D'une façon très habituelle, la parathyroïdectomie intégrale détermine un état pathologique *aigu* dont l'évolution souvent fatale, est rapide. Toutefois on a signalé des états tétaniques *chroniques* même après ablation totale ou supposée totale des parathyroïdes. Le Singe n° 1 dont nous avons donné l'observation dans les pages précédentes est précisément un exemple d'état tétanique paraissant évoluer vers la chronicité. Après un début très rapide, après l'éclatement de phénomènes aigus, à grand tapage, tout rentre dans l'ordre, pour quelques jours ; puis une nouvelle crise violente, un nouveau rétablissement et ainsi de suite. Dans l'intervalle des crises on note cependant de petits phénomènes convulsifs localisés, qui n'altèrent pas la vivacité de l'animal, ni, apparemment,

(1) Depuis la rédaction de ce chapitre, nous avons opéré un quatrième Macaque de P. T. totale ; celui-ci est mort en tétanie, en 48 heures, après une période latente de 9 jours. (28 février 1914.)

son état général. Cet état de chronicité de la tétanie parathyréoprive chez le Singe avait été noté avant nous par PINELES.

Chez le Macaque, PINELES obtient la tétanie parathyréoprive, comme l'avaient obtenue CAPPOBIANCO et MAZZOTTI dès 1897 et comme je l'ai observée moi-même.

En 1904, PINELES faisait déjà observer la chronicité des symptômes parathyréoprives chez *Macacus Rhesus*.

Voici une expérience de PINELES que nous rapportons, parce que cet auteur fit de la parathyroïdectomie pure.

15 mai 1902. — On enlève les deux parathyroïdes externes et des fragments de la surface du corps thyroïde ; l'examen des fragments montre que les deux parathyroïdes internes y sont incluses.

21 mai 1902. — Première apparition de secousses fibrillaires notables, surtout dans les temporaux.

27 mai. — Apparition d'un tremblement léger en plus des trémulations fibrillaires. L'animal est triste et mange moins.

31 mai. — Première attaque typique de tétanie qui dure environ une heure et demie. Après l'attaque l'animal s'assied dans sa cage, il a l'air très fatigué. Dans l'après-midi il mange ; le tremblement apparaît manifeste.

4 juin. — L'animal très calme est assis sur le plancher de sa cage, on voit très distinctement les secousses et les trémulations fibrillaires. Signe de TROUSSEAU évident.

11 juin. — La fatigue est plus manifeste que les jours précédents ; la tête se penche un peu en avant, les bras et les jambes sont raides. Lorsque l'animal veut saisir des aliments il est pris parfois de crampes intentionnelles.

13 juin. — Quelques attaques tétaniques pendant les deux derniers jours ; pas d'autres changements.

25 juin. — Apathie depuis quelques jours ; frayeurs, parésie prononcée des membres antérieurs ; l'animal s'alimente médiocrement de ce fait.

11 juillet. — Mort au cours d'une forte attaque de tétanie. Dans cet exemple de PINELES on notera la période latente de six jours comprise entre le jour de l'opération et le moment où quelques symptômes convulsifs apparaissent.

Le cas que j'ai emprunté aux expériences de PINELES et surtout ceux dont je donne ci-dessus l'observation (Macaques n^{os} 2 et 3), sont caractéristiques de la *tétanie latente*. La tétanie est *latente* jusqu'à la déclaration de la première crise ; celle-ci peut survenir longtemps après l'ablation des parathyroïdes ; elle éclatera sans cause apparente, elle peut emporter l'animal.

La *tétanie latente vraie* est donc compatible avec l'insuffisance parathyroïdienne absolue. Toutefois, dans ce cas, la période de latence ne saurait être de très longue durée.

Enfin l'observation de notre premier *M. cynomolgus* à *tétanie* chronique si bien marquée, nous permet d'entrevoir la possibilité de l'existence à côté des *tétanies* latente et chronique, d'une *tétanie permanente* aboutissant de la *tétanie* chronique sévère, comme celle dont était atteint notre singe. Il est évident qu'un état de *tétanie permanente* ne saurait comporter qu'un pronostic très grave.

La *tétanie permanente* peut revêtir un caractère *aigu*, l'issue fatale ne peut être qu'imminente dans ce cas ; elle peut encore se présenter sous une allure *subaiguë* ou *fruste*, l'issue fatale peut être à longue échéance. (*Cas du chien de l'observation ci-dessous.*)

D'une façon générale un état de *tétanie latente vraie* ainsi que celui de la *tétanie permanente à manifestations frustes* permettent de supposer l'existence de parathyroïdes accessoires, en d'autres termes la *tétanie latente* et surtout la *tétanie permanente fruste* caractérisent le plus souvent une *insuffisance parathyroïdienne relative*. Les *tétanies chronique et permanente à manifestations aiguës* dénotant l'insuffisance parathyroïdienne absolue. Faisons remarquer dès maintenant que chez le Chien, l'état de *tétanie permanente aiguë* est souvent atteint d'emblée, sans passer, comme chez le Singe par le stade de *tétanie latente* ou chronique.

Expérimentalement l'insuffisance *parathyroïdienne relative* est obtenue soit par l'ablation totale, mais en plusieurs temps, des glandules, soit par l'ablation incomplète de l'appareil parathyroïdien. Chez le *Chien* on peut voir s'établir un tel état d'insuffisance parathyroïdienne relative par la suppression de trois parathyroïdes sur quatre. Dans ces conditions on peut voir apparaître d'abord la *tétanie latente vraie*. L'existence de celle-ci sera reconnue par l'observation des petits signes de *tétanie* : contractions passagères des muscles de la face et des temporaux, flexion habituelle des doigts des pattes antérieures et postérieures, frémissements musculaires des muscles de l'épaule, fatigue rapide, dyspnée quand on oblige l'animal à courir quelques minutes. Elle fait place plus ou moins rapidement à de la *tétanie permanente* caractéristique.

Nous avons actuellement un Chien qui est en état de *tétanie permanente* ; son observation que nous poursuivons se résume comme suit :

15 octobre 1913. — Chien mâle, 16*500 gr. Ablation à droite de tout l'appareil thyro-parathyroïdien ; à gauche lobectomie des 2/3 ; on laisse en place le tiers glandulaire renfermant la parathyroïde interne, ce qu'on vérifie, la section du

lobe passant par la glandule, et on laisse selon toute vraisemblance la parathyroïde externe droite. Les suites de l'intervention sont très bonnes ; l'opération avait été faite sous morphine-chloroforme.

16 octobre. — L'animal reste couché, somnolent ; inappétence.

17 octobre. — L'animal reste couché, il est triste, pas d'appétit, constipation ; même état le 18.

20 octobre. — On note apparition de mouvements convulsifs brusques des muscles de l'épaule ; l'animal que l'on fait sortir du chenil, court, aboie, saute joyeusement, mais on observe nettement de la raideur du train postérieur. La plaie est en très bon état.

22 octobre. — Animal bien portant. Nous notons des mouvements brusques de la tête ; des trémulations fibrillaires dans les joues et le museau, les muscles des paupières inférieures et supérieures, à droite et à gauche.

De plus, de temps à autre, on assiste à de grandes secousses généralisées du corps. Aucune défaillance psychique ; l'animal répond aux caresses. Sa température est élevée à 39°4. Le cœur est arythmique ; on compte 73 pulsations par minute.

Du 23 au 28 octobre. — On a vu des contractions des muscles lombaires ; l'animal est en très bon état ; il est toutefois paresseux, il dort la plus grande partie de la journée ; il mange beaucoup, gloutonnement.

Pendant tout le mois de novembre, rien.

Le 2 décembre il pèse 16*500 ; il devient épais.

Le 27 décembre, il pèse 18*500.

Jusqu'au 20 janvier, on ne remarque rien d'anormal ; l'animal, depuis quelques jours est un peu agité cependant ; le 21 janvier, secousses de l'épaule et des pattes antérieures ; frémissements des muscles de la face. L'animal refait donc une petite crise de tétanie.

24 février 1914. — Depuis un mois environ, l'animal est en état de tétanie permanente. Celle-ci n'est pas suffisante pour le rendre impotent ; les mouvements convulsifs sont localisés surtout dans les muscles des épaules, des masses lombaires, des pattes postérieures. L'animal a perdu ses poils ; il a maigri ; il se cachectise. L'appétit est conservé.

Nous croyons volontiers que notre animal est en état de tétanie permanente ; il est vraisemblable que l'état subaigu actuel doit aboutir dans un délai plus ou moins rapproché à un état aigu.

La réalisation expérimentale de la *tétanie latente avec période latente de longue durée*, a été faite tout d'abord par VASSALE sur une chienne gravide. Il s'agissait d'une chienne privée de trois parathyroïdes ; à la suite de l'ablation l'animal avait présenté une tétanie passagère. Cette chienne fut fécondée et met bas deux petits, avant terme. *Dix-huit mois après* l'opération, seconde gravidité ; l'animal met bas quatre petits à terme. Elle est alors atteinte de tétanie qui d'ailleurs s'améliore puis guérit par le traitement opothérapique.

La tétanie survenant au moment de la gravidité chez les chiennes partiellement paraéthyrôidées, a été décrite également par ADLER et THALER (1). Chez ces animaux, FROMME provoquait des crises

(1) ADLER et THALER. — *Zeitsch. für Geburtshilfe und Gynäkologie.*, 62, p. 164, 1908.

tétaniques par des injections d'extrait placentaire. On peut supposer d'après cela que la tétanie gravidique expérimentale, comme aussi l'éclampsie puerpérale de la femme, est sous la dépendance de produits toxiques placentaires ou fœtaux.

Etats tétaniques chez l'Homme.— Nous avons vu que chez l'Homme on distingue la *tétanie primitive* à pathogénie obscure des *tétanies symptomatiques* à pathogénie non moins obscure ; parmi ces dernières on distingue : la tétanie gastrique, la tétanie survenant au cours de maladies infectieuses, la tétanie gravis, etc., nous savons que certains cliniciens ont tendance à reconnaître ces troubles tétaniques comme résultats d'insuffisance parathyroïdienne ; de même beaucoup de neurologistes sont d'accord pour faire de l'épilepsie une maladie d'insuffisance de l'appareil thyro-parathyroïdien.

Notre but n'est pas l'étude de ces états cliniques ; pourtant, il nous paraît impossible de passer sous silence la tétanie survenant chez l'Homme après ablation des goitres : la *tétanie strumipriva*, qui est à proprement parler une véritable tétanie expérimentale. La tétanie strumipriva est tout à fait comparable à la tétanie expérimentale des animaux et celle-ci éclaira d'une vive lumière la pathogénie réelle de celle-là.

Depuis KOCHER et REVERDIN un grand nombre de chirurgiens avaient observé après ablation des goitres l'apparition, en même temps que le myxœdème, des troubles nerveux chez leurs opérés. Ces troubles nerveux peuvent même éclater brusquement et très rapidement après l'opération, ils peuvent entraîner la mort en quelques jours. Un opéré de goitre ressent tout à coup des secousses musculaires, des tiraillements douloureux, puis peuvent apparaître des convulsions toniques et cloniques. Ces symptômes sont parfois observés même après l'ablation *partielle* de goitres : le malade est agité, le visage animé, il pousse des cris aigus, il est pris de soif vive, brusquement sa température s'élève (40°, 41°), ses pulsations augmentent, sont incompressibles ; il est dyspnéique, enfin il tombe en convulsions ; ces accidents sont rapidement mortels ou deviennent chroniques.

Tout le monde est d'accord actuellement pour reconnaître dans l'ablation des parathyroïdes la cause de ces symptômes ; l'expérimentation sur l'animal a surabondamment prouvé le bien fondé de cette conclusion ; tétanie et insuffisance parathyroïdienne sont inséparables.

L'Anorexie Parathyréoprive

L'un des symptômes les plus fréquents de l'état parathyréoprive est celui de l'*anorexie* relative d'abord, dans les vingt-quatre heures qui suivent l'ablation glandulaire, puis absolue, tout au moins chez le *Chien*. Chez le *Singe* j'ai signalé (*Macacus* n° 1) une boulimie très prononcée au contraire. Toutefois, j'ai constaté l'anorexie dans la crise mortelle chez M. n°s 1 et 3. L'anorexie est de règle chez le *Chien*, le *Chat*, le *Lapin* parathyroïdectomisés.

L'anorexie pourrait être une conséquence de la tétanie des muscles de la face, mais elle existe en dehors de celle-ci, elle paraît donc correspondre à une altération du tube digestif.

En dehors de l'anorexie d'autres symptômes : salivation, vomissement, gastro-entérite, débâcles diarrhéiques sont aussi les indices de troubles graves de l'appareil gastro-intestinal. Ces symptômes constituent-ils des facteurs primaires dus à la privation de la sécrétion glandulaire ou sont-ils seulement des effets secondaires de la tétanie? Dans la théorie qui considère l'hyperexcitabilité de l'axe cérébro-spinal et des muscles du squelette comme résultant de la circulation dans le sang d'une ou de toxines, on peut admettre que ces toxines peuvent avoir des effets similaires sur le système nerveux sympathique et sur le système nerveux autonome, il pourrait en résulter une inhibition de l'activité sécrétrice ou motrice, ou bien au contraire de l'hyperactivité ou de la paralysie. Comme le fait remarquer CARLSON (1) une sécrétion déficiente des glandes digestives et la paralysie des mécanismes neuro-musculaires du tube digestif conduit nécessairement à l'anorexie et peut-être au vomissement.

D'autre part cette anorexie n'est peut-être qu'une conséquence des douleurs abdominales ; chez le *Chien* la tétanie parathyréoprive s'accompagne de douleurs de la région abdominale, chez le *Singe* également, et nous savons bien que la douleur inhibe, chez les animaux normaux, l'activité digestive.

Enfin, il est également possible que la musculature à fibres lisses et que l'appareil neuro-musculaire tout entier du tube digestif soient indifférents à l'action de la prétendue toxine circulant dans le sang après parathyroïdectomie, de même que le tissu cardiaque

(1) A.-J. CARLSON. — *The Amer. Journ. of Physiol.*, vol. XXX, p. 309.

est indifférent à elle; le muscle cardiaque ne présentant jamais comme on l'a vu, de contractions fibrillaires analogues à celles des muscles striés, même dans les crises tétaniques les plus violentes.

CARLSON (*l. c.*) s'est posé le problème d'examiner l'activité motrice du tube intestinal chez les Chats et les Chiens en tétanie parathyréoprive; dans ce but, il a étudié quelles sont les modifications de l'image présentée par le tube intestinal antérieur quand on examine cet organe aux rayons X. Chez les Chats qui ne vomissent pas, l'examen peut se faire sur des animaux ayant ingéré une bouillie de bismuth; chez les chiens qui vomissent fréquemment au contraire, cette technique ne saurait être employée. Pour résoudre cette difficulté expérimentale, CARLSON a implanté dans la musculature de l'estomac des tubes métalliques dont on suit les déplacements par la radiographie; des tubes de plomb, d'argent ou de platine étaient fixés au cardia, au fundus et à l'antrum du pylore; leur image dessinait donc schématiquement celle de l'estomac, en étudiant les modifications de cette image, on concluait à l'état de l'organe.

Les recherches de CARLSON ont montré que dans la tétanie parathyréoprive des Chiens et des Chats les altérations de l'activité normale du tube digestif résultent non d'une hyperexcitabilité ou d'une hyperactivité, mais au contraire d'une dépression de l'activité normale. Cette condition du tube digestif est une rare exception dans la tétanie; on sait en effet que chez l'Homme, dans la tétanie infantile, il y a d'après IBRAHIM (1) de la tétanie des sphincters, des muscles lisses et même du cœur; de même, d'après FALTA et KOHN (2) il y aurait des contractions spasmodiques de l'estomac, des spasmes du muscle ciliaire et des vaisseaux sanguins, de l'œdème angiospatique, de l'hypersecretion muqueuse, salivaire, sudoripare, gastrique et intestinale dans la tétanie de l'Homme. La tétanie gastrique de l'homme telle que l'ont décrite FALTA et KOHN ne peut donc s'expliquer par l'expérimentation; il faudrait admettre des cas de tétanie sans lésions parathyroïdiennes comme BLISS (3) et JØRGENSEN (4) disent en avoir observé chez l'enfant.

En résumé l'expérimentation ne permet pas, jusqu'ici, d'expliquer cette anorexie du chien parathyréoprivé.

L'anorexie, quand elle existe, s'observant aussi bien chez les animaux qui vomissent que chez ceux qui ne vomissent pas, ne peut être non plus interprétée comme le résultat d'un état nauséeux,

(1) IBRAHIM. — *Deut. Zeitsch. f. Nervenheilkunde.*, 1911, XLI, p. 436.

(2) FALTA et KOHN. — *Zeitsch. f. Klin. Med.*, 1911, LXXIV, p. 108.

(3) BLISS. — *Zeitsch. f. Nervenheilkunde.*, 1911, II, p. 538.

(4) JØRGENSEN. — *Monatsch. f. Kinderheilkunde.*, 1911, X, p. 184.

ni non plus comme la conséquence de sensations douloureuses dans le domaine abdominal. Alors, on arrive à cette conclusion — qui n'en est pas une — c'est que l'animal ne mange pas, parce qu'il n'a pas faim, et il n'a pas faim en raison de la déficience motrice de son estomac, en admettant avec CANNON et WASHBURN (1) que la faim soit conditionnée par des contractions gastriques.

En dehors de ce fait, CARLSON a pu voir que les sucs pancréatiques et gastriques des chiens et chats parathyroïdés étaient normaux; toutefois les digestions sont lentes et retardées, ce retard pouvant aboutir à une digestion défectueuse.

Nous répétons que l'anorexie parathyroïdoprive est surtout marquée chez le Chien; chez le Singe, elle peut faire tout à fait défaut ou même on peut constater une exceptionnelle voracité de l'animal (Macacus n° 2); l'anorexie ne peut être observée que dans la crise mortelle (Macacus n°s 1 et 3); quand on compare la tétanie de l'Homme avec la tétanie expérimentale obtenue sur des mammifères de laboratoire, il nous paraît très peu opportun de prendre comme type de tétanie expérimentale, la tétanie du Chien ou celle du Chat qui sont aussi différentes de la tétanie de l'Homme que la syphilis expérimentale des Lapins diffère de la syphilis humaine. Un seul animal peut, à notre avis, être pris comme terme de comparaison, c'est le Singe; nous pensons que c'est chez cet animal qu'il faut poursuivre les expériences destinées à éclairer la pathogénie des *tétanies* de l'Homme.

Chez le Singe, l'anorexie observée coexiste, dans notre expérience, avec du *pharyngospasme*; celui-ci en est la cause.

CHAPITRE VI

Recherches et théories relatives à la genèse de la Tétanie parathyroïdienne

1° LA TÉTANIE PARATHYRÉOPRIVE EST-ELLE OCCASIONNÉE PAR UNE DÉCALCIFICATION DE L'ORGANISME ?

Théorie du Diabète calcique (MAC CALLUM)

LOEB et ses élèves ont montré que les sels de calcium diminuaient l'excitabilité nerveuse. Depuis ces résultats un grand nombre d'études ont été faites relatives à l'action des sels de calcium sur l'excitabilité générale ou l'excitabilité de nerfs spéciaux (vague : BUSQUET et PACHON, HOWEL, MINES, HAGAN et ORMOND, etc.). En 1907, PARHON et URECHIE (1) en considérant la relation — mise en relief par SILVESTRE en 1906, --- qui existe entre la tétanie et l'insuffisance parathyroïdienne publient que les glandules parathyroïdes doivent intervenir dans le métabolisme du calcium contenu dans les centres nerveux. Ils se proposent alors de rechercher quelle est l'influence des sels de calcium sur l'évolution de la tétanie expérimentale ; en même temps ils observent l'influence des sels de sodium dans le même cas. Ils expérimentent sur 20 chiens

(1) PARHON et URECHIE. — *Revista Stăntelor medicale*, n^{os} 7-8 ; analyse in *Biologie Médicale*, 1908, p. 368, et *C. R. Soc. Biol.*, 1908, p. 522.

thyro-parathyroïdés totalement ; les sels sont injectés dans le péritoine en solution à 1/10 ou à 1/100. Ils concluent que les injections de chlorure de sodium précipitent, au moins dans certains cas, l'apparition de la tétanie expérimentale et en aggravent les symptômes ; [ce fait n'a pas été confirmé depuis (JOSEPH et MELTZER)] ; par contre, les injections de chlorure de calcium ont une action sédative sur les mêmes symptômes. Dans leurs premières expériences PARHON et URECHIE injectaient trop de sel calcique, plus tard ils en diminuent les doses et ils trouvent alors que les injections de chlorure de calcium produisent une sédation remarquable sur les convulsions des membres, des muscles respiratoires, du cœur, de l'état psychique et une amélioration de la vie végétative. Ces changements se produisent une demi-heure après l'injection et durent à peu près trois ou quatre heures ; les injections n'auraient pas d'action préventive, la survie des animaux est un peu augmentée.

Un peu plus tard MAC CALLUM rappelle, dans un travail d'ensemble sur les relations de la tétanie avec les glandes parathyroïdes, que de nombreuses recherches ont démontré les rapports importants entre la présence ou l'absence des sels de calcium pour l'excitabilité du système nerveux central ; la tétanie peut être regardée comme une expression de l'hyperexcitabilité des cellules nerveuses, l'injection de sels de calcium peut diminuer cet état d'hyperexcitabilité et faire disparaître les symptômes de tétanie.

Examinant quel est l'état des sels de calcium dans les tissus des animaux thyro-parathyroïdés MAC CALLUM constate :

- a) Une réduction très marquée du contenu en calcium des tissus et spécialement du cerveau pendant la tétanie ;
- b) Une augmentation de l'excrétion calcique urinaire et fécale pendant le développement de la tétanie ;
- c) Une augmentation de l'azote urinaire, une augmentation de l' NH_3 , dans l'urine et le sang.

Ce dernier résultat montre évidemment qu'il y a pendant la tétanie une intoxication acide. Cependant, celle-ci ne peut être neutralisée par les sels alcalins ; il faut donc probablement la considérer comme ayant pour résultat de produire un drainage des sels de calcium des tissus, auquel on peut remédier par l'introduction artificielle de ce métal. Le sort des sels de calcium dans la tétanie parathyroéoprive serait le suivant : les sels de calcium ont une influence modératrice sur les cellules nerveuses ; la sécrétion parathyroïdienne d'une manière inconnue contrôle les échanges de calcium dans l'organisme. Il est possible que, dans l'absence de cette sécrétion, certaines substances extraites des tissus soient capables

de se combiner avec le calcium et se combinant avec lui en favorisant l'excrétion ; la sécrétion parathyroïdienne empêcherait la formation de ces composés. Le mécanisme de cette action de la parathyroïde n'est pas démontré, mais le résultat de l'ablation de la glande c'est un appauvrissement des tissus en calcium, le développement de l'hyperexcitabilité des cellules nerveuses et, finalement, la tétanie.

Ces faits et les remarques en interprétant les conséquences sont d'un grand intérêt. Il est de toute évidence que l'action antagoniste de l'ion calcium relativement aux symptômes de la tétanie est démontrée par des recherches variées.

CYBULSKI et PINELES ont montré que pendant la tétanie gastrique, chez les éclampsiques, il y a une très faible rétention de calcium.

SABBATANI immobilisant le calcium circulant, voit ce phénomène s'accompagner de mouvements fibrillaires des muscles et de convulsions analogues, par leurs caractères, à celles de la tétanie ; l'injection ultérieure de quantités suffisantes de sels de calcium, supprime les convulsions.

Tout en reconnaissant comme très suggestives les expériences sur les sels de calcium, celles de MAC CALLUM en particulier, BERKELEY et S.-P. BEEBE (1) avouent ne pas les trouver suffisantes, pour faire abandonner l'hypothèse que nous examinerons ultérieurement, de la présence dans l'organisme tétanique d'une toxine ou mieux d'un toxique circulant. Pour BERKELEY et BEEBE l'action des sels de calcium n'est pas spécifique ; les sels de baryum, magnésium, strontium sont également capables d'inhiber les convulsions parathyroïdoprives. La non-spécificité des sels de calcium ressort également des expériences de FROUIN (2) qui, après avoir confirmé les vues de MAC CALLUM et VÆGTLIN sur l'action antagoniste, du point de vue symptomatique, des sels de calcium, démontre qu'il est possible de guérir les chiens thyro-parathyroïdectomisés en leur faisant quotidiennement ingérer une dose suffisante de chlorure ou de lactate de calcium ; ces mêmes sels possèdent un pouvoir préventif lorsqu'on en administre une dose de 10 grammes (pour un chien de 12 kilogrammes) avant l'apparition de l'état tétanique ; mêmes résultats sont obtenus avec les sels de magnésium mais non avec les sels de strontium. D'après ses expériences FROUIN conclut

(1) BERKELEY et S.-P. BEEBE. — *The journal of Med. Research.*, février 1909, vol. XX (nouv. série, vol. XV).

(2) FROUIN. — *C. R. Acad. Sc.*, vol. CXLVIII, 1909, p. 1622, et *C. R. Soc. Biol.*, vol. LXVIII, 1910, p. 313.

« que les animaux privés de l'appareil thyro-parathyroïdien auxquels on fait ingérer des sels de calcium ou de magnésium ont tous supporté l'opération pendant un temps suffisamment long, deux mois au minimum, sans présenter aucun des symptômes consécutifs à la thyro-parathyroïdectomie, sans subir la cachexie strumiprive ; tous ses animaux ont augmenté de poids ; les sels de calcium et de magnésium permettent donc de suppléer en quelque sorte aux fonctions de l'appareil thyroïdien.

Recherchant l'action des sels de quelques terres rares : lanthane et thorium, il voit que le chlorure de lanthane n'a pas d'action sensible sur la survie, le chlorure de thorium supprime ou diminue les crises convulsives ; leur action n'est pas comparable à celle des sels de calcium ou de magnésium, lesquels peuvent amener la guérison définitive de l'animal opéré, même quand on supprime après quelque temps le régime calcique ou magnésien ; cette dernière conclusion implique la possibilité d'une suppléance fonctionnelle de tout l'appareil thyro-parathyroïdien ; ce fait a été vérifié par ARTHUS et M^{lle} SCHAFERMANN (1) sur le Lapin ; par contre W. EDMUNDS (2) tout en confirmant le fait de la réduction de la mortalité des chiens thyro-parathyroïdés, quand on les traite avec du calcium (50 p. 100 de morts au lieu de 96 p. 100) et la possibilité de conserver longtemps les animaux sans qu'ils soient atteints de tétanie, est moins affirmatif quant à leur survie si l'on cesse le traitement calcique. Chez le Chat, la suppression du traitement semble hâter la mort.

Dans un mémoire récent (*The J. of. Pathol. and. Bact.*, 1913, juillet, p. 52). EDMUNDS a des animaux survivant à la parathyroïdectomie totale, chez lesquels il combine le régime lacté au traitement calcique, le lait agirait favorablement parce qu'il renferme des substances thyroïdiennes ; le lait des chèvres éthyroïdées n'a pas d'action favorable sur la survie. Les données expérimentales confirmant les travaux de PARHON, de MAC CALLUM et la théorie du « diabète calcique » réalisé par la parathyroïdectomie, sont encore renforcées par certaines données cliniques : celles de MUSSER et HALSTED qui atténuent par le calcium les symptômes tétaniques suites d'une parathyroïdectomie chirurgicale, celles de NETTER, THOMPSON et ARCANGELI qui, par la même thérapeutique, diminuent l'excitabilité musculaire ou nerveuse de malades insuffisants parathyroïdiens.

(1) ARTHUS et M^{lle} SCHAFERMANN. — *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1910, p. 177.

(2) W. EDMUNDS. — *Journal of Pathol. and Bact.*, vol. XVI, avril 1912, p. 481.

Faut-il donc admettre avec MAC CALLUM que les parathyroïdes contrôlent le métabolisme du calcium et que la tétanie parathyroéoprive n'est qu'un corollaire du déficit calcique consécutif à la parathyroïdectomie? Déjà nous connaissons l'opinion contraire de BARKELEY et BEEBE ; d'autres faits sont contradictoires à la théorie calcique. Pour STOELTZNER par exemple, la diathèse spasmodique des enfants serait la *conséquence d'une intoxication par les sels de calcium* (1). STOELTZNER base son opinion sur l'étude de l'excitabilité galvanique musculaire après injection de chlorure ou d'acétate de calcium ; examinant l'hyperexcitabilité qui chez les enfants suit souvent l'alimentation au lait de vache, STÖLTZNER émet l'hypothèse que cette hyperexcitabilité est probablement le résultat d'une intoxication calcique éventuelle, ayant un point de départ dans le refus de la muqueuse intestinale (ou dans son insuffisance), d'éliminer les sels calciques abondants dans le lait de vache.

LANGO (2) qui s'élève également contre la théorie de MAC CALLUM constate néanmoins que la teneur du sang en calcium est la même chez les enfants atteints de tétanie et chez les enfants sains ; la diète lactée favorise la production des spasmes, non, comme le croit STÖLTZNER, parce que le lait introduit plus de chaux dans l'organisme que ne le font les farines alimentaires, mais parce que le lait favorise les fermentations intestinales. Pour LANGO il n'y aurait donc pas diminution de la teneur du sang des tétaniques en calcium, contrairement à ce qu'avait annoncé CATTANEO (3).

D'ailleurs l'équilibre calcique des tissus, chez les enfants, a fait l'objet de nombreuses recherches, dont les résultats sont contradictoires.

Nous reproduisons ci-dessous d'après JOVANE et VAGLIO (1910) et MOREL (1912) le tableau suivant qui résume ces contradictions.

Tétanie Infantile

Ca : Métabolisme troublé

Diminution dans le cerveau.	R. UEST.
Augmentation légère dans le cerveau . .	COOKE.
Diminution dans le sang.	CATTANEO.
Élimination augmentée	CYBULSKY, ODDO.
Bons effets du calcium dans la tétanie. .	ARCANGELI, RONCORINO.

(1) STÖLTZNER. — *Jahr. Ber. f. Kinderheil.*, vol. LXI, 1905.

(2) LONGO. — *Il Policlinico.*, XVII, 1910, p. 495.

(3) CATTANEO. — *Pediatrics*, XVII, 1909, n° 6.

Augmentation de l'excitabilité par SILVESTRI, NETTER, COOKE,
régime pauvre en calcium. GUEST.

Ajoutons à ce tableau :

Augmentation de l'excitabilité par
régime riche en calcium STÖLTZNER.

Ca : Métabolisme normal

Pas de diminution dans le cerveau. . . LÉOPOLD et REUSS ; COHN.

Pas de diminution dans le sang. . . ASCHENEIM, LONGO.

Élimination normale SCHABAD, CATTANEO, COTTA,
RAMUSINO.

Pas d'action dans la tétanie CATTANEO, HASKINS et GERS-
TENBERGER.

Pas de modification de l'excitabilité
par régime pauvre en calcium . STÖLTZNER.

A cette liste nous ajouterons les résultats de PARHON, DUMITRESCO et NISSIPESCO qui, recherchant le pourcentage en Ca du cerveau, du pédoncule, de la protubérance et de la moelle allongée de 8 Chats dont 4 thyro-parathyroïdectomisés ainsi que celui de 2 hémisphères cérébraux de chiens dont l'un opéré de thyro-parathyroïdectomie totale aboutissent à des résultats hétérogènes.

Dans quelques cas, le cerveau des animaux opérés contenait moins de calcium que celui des témoins — même si leur poids était moindre que celui des témoins, — en d'autres cas les centres nerveux des animaux opérés contenait plus de calcium que celui des témoins, même quand le poids de ceux-ci était plus grand. D'après la moyenne de 5 résultats de chaque côté, la teneur en Ca est plus grande chez les opérés que chez les témoins. L'hypothèse de SILVESTRI reprise par MAC CALLUM ne se confirme donc pas, les résultats de PARHON et de ses collaborateurs étant plutôt en faveur de l'opinion de STÖLTZNER ; MUSSER et GOODMAN qui trouvent une diminution de calcium dans un cas de tétanie post-opératoire s'inscrivent également contre la théorie du diabète calcique.

Il y a donc de grandes difficultés à faire concorder les résultats expérimentaux de MAC CALLUM et VÆGTLIN, et surtout les conclusions qu'ils en tirent avec les faits cliniques, ainsi qu'avec certaines données expérimentales, d'ordre analytique.

Contre la tétanie calcique L. MOREL oppose le fait que la décalcification d'un organisme ne se traduit pas forcément par l'hyperexcitabilité musculaire ou nerveuse, il donne comme exemple la

tuberculose ou le diabète. Dans cette dernière maladie l'hyperexcrétion du calcium, toujours considérable, peut aller jusqu'à 100 p. 100 du taux moyen observé chez un individu normal au même régime ; cette décalcification se poursuit pendant longtemps sans apparition de tétanie. Il oppose aussi à la théorie calcique le fait que diverses thérapeutiques peuvent agir sur la tétanie avec la même efficacité que la médication calcique : antipyrine, chloral, sels de Mg, de Sr, de Na, extraits d'hypophyse et de pancréas, lait cru, traumatisme osseux, nitrite d'amyle, peptone, solution hypertonique de sucre, excitation du bout périphérique du vague, etc.

A ces objections de MOREL on ne peut que souscrire et c'est ce que ferait sans doute MAC CALLUM tout le premier puisque, dans un travail plus récent (1911) MAC CALLUM revient sur sa première conception des causes de la tétanie parathyréoprive.

Il rejette donc son idée sur la spécificité des sels de calcium, après avoir reconnu que les sels de Magnésium et de Strontium sont capables d'affaiblir aussi bien l'excitabilité des nerfs moteurs (Rappelons que pour STOELTZNER les sels de Ca augmentent cette excitabilité, les sels de Ca étant antagonistes des sels de potassium qui sont, eux, inhibiteurs).

Dans ces conditions, selon MAC CALLUM, le calcium qui reste néanmoins l'agent le plus actif de cette inhibition n'agirait pas, comme il le croyait d'abord, parce qu'il viendrait remplacer le calcium disparu, mais, parce que, grâce à ses propriétés inhibitrices il masquerait l'action d'un poison tétanisant, prenant sa source dans le métabolisme endogène.

La théorie du diabète calcique tombe donc d'elle-même ; il n'en reste pas moins établi nettement, grâce aux recherches dont elle fut l'origine que les sels de calcium et d'une façon plus générale, que les bases alcalino-terreuses : Ca, Sr, Mg, Ba sont des agents thérapeutiques de premier ordre de la tétanie parathyréoprive ; ajoutons cependant que les sels de baryum, à cause de leur toxicité propre, ne sauraient être employés dans un but de thérapeutique humaine. Les sels de Ca, Sr, Mg agissent en définitive dans le même sens et vraisemblablement de la même façon que d'autres agents analgésiques : chloral, antipyrine, bromures, antodyne qui diminuent l'excitabilité réflexe.

LA TÉTANIE PARATHYRÉOPRIVE EST-ELLE LE RÉSULTAT D'UNE INTOXICATION ?

(Théorie du Métabolite toxique)

Quand on assiste à l'éclosion et au développement d'une crise tétanique chez un animal opéré de thyro-parathyroïdectomie totale ou de parathyroïdectomie pure, on est frappé par l'analogie des symptômes observés avec ceux déterminés par l'intoxication au moyen d'un poison du système nerveux central. De la similitude entre la symptomatologie de l'insuffisance parathyroïdienne avec celle d'une intoxication, on a conclu que les accidents tétaniques parathyréoprives sont sous la dépendance d'un poison accumulé dans le sang. Cette hypothèse présuppose pour certains, que le groupe glandulaire thyro-parathyroïdien joue dans l'économie un rôle antitoxique.

Nous avons vu ce qu'il fallait penser de l'action antitoxique des thyroïdes ; il ne paraît pas douteux que les animaux opérés de thyroïdectomie simple sont rendus moins résistants — alors même qu'il n'y a pas de signe apparent de myxœdème — à certains poisons, chimiquement définis ; toutefois nous n'avons pas cru avec les seuls documents expérimentaux actuellement à notre connaissance, pouvoir conclure nettement à la réalité d'une fonction antitoxique des thyroïdes.

Le rôle antitoxique des parathyroïdes serait seul en jeu dans le cas de la tétanie parathyréoprive ; aucune expérimentation ne l'a encore démontré. L'hypothèse du pouvoir antitoxique des parathyroïdes a d'abord été soutenue par VASSALE et GENERALI ; en même temps, ces expérimentateurs prétendent qu'il existe une sorte d'antagonisme fonctionnel entre les thyroïdes et les parathyroïdes, la thyroïde étant la source de produits toxiques qui, normalement, sont désintoxiqués par les parathyroïdes. Cette hypothèse repose sur certaines constatations d'après lesquelles les animaux opérés de parathyroïdectomie pure succomberaient plus rapidement que ceux opérés de thyro-parathyroïdectomie. Le raisonnement aboutissant à l'hypothèse énoncée ci-dessus se conçoit alors : puisque les animaux simplement parathyroïdectomisés décèdent plus rapidement que ceux opérés de thyro-parathyroïdectomie totale, c'est donc que la glande thyroïde continue, par son activité, à déverser

dans l'organisme des substances toxiques ; celles-ci n'étant plus neutralisées — du point de vue toxicologique — vont s'accumuler et provoquer par suite des accidents rapides. Dans le second cas les animaux succomberont bien également, mais leur mort sera plus tardive, l'intoxication qu'ils subissent s'accomplit plus lentement, elle résulte alors de l'action de produits du métabolisme général ; mais ce métabolisme lui-même est ralenti, puisque la thyroïde, nous le savons, active les phénomènes cataboliques.

Les expériences de VASSALE et GENERALI sont reprises par LUSENA qui s'établit le champion de leur théorie ; ces expériences et la théorie qui en découle sont confirmées et adoptées par SEGALÉ (1). Ce dernier observe dans plusieurs expériences que la parathyroïdectomie est suivie de tétanie aiguë, la thyroïdectomie abolit peu à peu les phénomènes convulsifs et l'injection de suc thyroïdien — par contre — fait apparaître les accidents convulsifs et détermine la mort.

Toutes les recherches ne concordent malheureusement pas avec cette théorie qui, à la réflexion apparaît vraiment comme un peu simple ; pour elle, nous citerons encore les recherches de CORONEDI (2) qui croit, en démontrant que des lésions rénales précèdent les accidents parathyréoprives, fournir un argument capable de situer, une fois pour toutes, la théorie de VASSALE, GENERALI et LUSENA.

Dans des recherches récentes LE PLAY reprend à l'instigation de GLEY les travaux de LUSENA, il conclut que : « l'opinion de LUSENA repose sur les différences observées entre les effets de la parathyroïdectomie et ceux de la thyro-parathyroïdectomie. Ces différences nous semblent avoir été exagérées, nous concluons que : a) les accidents consécutifs à la thyro-parathyroïdectomie, caractérisés par des crises convulsives prolongées, sont en général assez précoces (deux à trois jours en moyenne) ; b) que la thyroïdectomie pratiquée aussitôt après l'apparition de la tétanie parathyréoprive si elle peut être suivie quelquefois d'une rémission des accidents convulsifs n'empêche pas ces derniers d'apparaître de nouveau assez rapidement et n'empêche pas l'issue fatale. » Quelles sont les conclusions à retenir des faits présentés par les partisans de l'*antagonisme* des deux groupes glandulaires et par les partisans de l'*association* fonctionnelle de ces mêmes groupes ?

Pour nous, nous n'en retiendrons aucune. Parathyroïdes et thyroïdes ne sont pas des glandes antagonistes, aucun fait n'apporte la moindre preuve à cette opinion ; sont-ce des glandes associées ?

(1) SEGALÉ. — *Arch. per la Scienze med.*, 1906, vol. XXX, f. III, p. 273.

(2) CORONEDI. — *Arch. Ital. de Biol.*, t. LII, f. III, p. 336.

nous ne le croyons pas non plus. Thyroïdes et parathyroïdes ont entre elles cette corrélation nécessaire que tous les organes du corps possèdent les uns vis-à-vis des autres, mais physiologiquement elles sont indépendantes comme elles le sont par leur embryogénèse.

Actuellement l'accord paraît être fait sur les deux points suivants : 1^o les accidents tétaniques revêtant l'allure d'une intoxication aiguë surviennent uniquement chez les animaux parathyroïdectomisés ; 2^o l'apparition des phénomènes de tétanie coïncide vraisemblablement avec la présence dans le sang d'une substance toxique. Cette substance toxique peut avoir deux origines. Ou bien, elle résulte de l'ablation de l'appareil glandulaire fonctionnant comme désintoxiquant, l'hypothèse du rôle antitoxique est respectée dans ce cas ; ou bien elle résulte de l'ablation de l'appareil glandulaire fonctionnant, par sa sécrétion interne, comme régulateur du métabolisme général, le rôle antitoxique n'est plus invoqué. Dans la première suggestion on considère que la substance toxique se fait habituellement en conditions physiologiques normales, mais disparaît au fur et à mesure de sa production grâce à l'action antitoxique des parathyroïdes ; dans la seconde, la seule qui nous intéresse, elle n'est rendue possible que par le bouleversement du métabolisme, la désorganisation des échanges entraînant le passage dans le sang de substances toxiques non habituellement fabriquées par l'organisme, ou tout au moins ne s'accumulant pas dans le système circulatoire.

Les deux opinions sont appuyées par les expériences de BEEBE qui a montré l'action curative ou protectrice exercée sur la tétanie parathyréoprive par l'injection de nucléo-protéides parathyroïdiens ; il faut d'ailleurs ajouter que CLARA JACOBSON obtient une action thérapeutique analogue avec des extraits d'organes variés.

La preuve de l'existence d'un poison circulant, d'un métabolite toxique, dans l'organisme des animaux parathyroïdectomisés ne peut être faite que par l'analyse physiologique et chimique des humeurs de ces animaux. C'est cette analyse que nous allons faire.

a) Le Sang des animaux

Thyroparathyroïdectomisés est-il toxique ?

L'idée de la présence d'un poison tétanisant dans le sang des animaux en tétanie parathyréoprive se rencontre presque à l'origine des recherches sur les parathyroïdes.

C'est COLZI (1884) qui paraît avoir supposé le premier que l'appareil thyro-parathyroïdien joue un rôle antitoxique; FANO et ZANDA (1889), CANIZZARO, observent plus tard qu'en faisant la transfusion du sang d'animaux sains à des animaux éthyroïdés on prolonge la vie de ces derniers. Par ailleurs ROGOWITSCH (1) transfuse le sang d'un animal malade à un animal sain sans obtenir d'accident, mais en transfusant le sang d'un animal malade à un animal éthyroïdé, il provoque des accidents analogues à ceux de la tétanie parathyréoprive. UGHETTI et MATTEI qui avaient exécuté cette expérience avant ROGOWITSCH n'avaient eu que des résultats négatifs et BALDI (2) en 1898 infirme également les résultats de ROGOWITSCH, il conclut que : ou bien il ne se forme dans l'organisme aucune toxine destructible par l'appareil thyroïdien ou du moins que celle-ci ne se déverse pas dans la circulation sanguine. Toutefois GLEY (3) avait vu que le sang des Chiens éthyroïdés est plus toxique pour les Grenouilles, Cobayes et Lapins que le sang des animaux normaux ; on détermine avec le premier des contractions fibrillaires. Dans ce mémoire, GLEY s'exprime ainsi : « l. c. p. 771, la théorie d'après laquelle la glande thyroïde détruit normalement une substance toxique qui après l'extirpation complète de cet organe s'accumule dans le sang et empoisonne l'animal n'a plus guère de contradicteurs aujourd'hui. » Malgré cela, GLEY ne conclut pas d'une façon expresse à une augmentation de la toxicité du sérum des Chiens éthyroïdés.

Or, si la théorie de la toxine circulant dans le sang n'avait pas de contradicteurs en 1895, elle en a vu surgir depuis lors; de plus, nous savons bien maintenant que les thyroïdes n'interviennent aucune-ment dans la destruction du poison tétanique du sang des animaux parathyroïdectomisés ou opérés de thyro-parathyroïdectomie totale, (opération complète de GLEY). En effet, les convulsions tétaniformes sont également observées chez les animaux restés porteurs de leurs glandes thyroïdes, quand on a fait la parathyroïdectomie pure.

(1) ROGOWITSCH. — *Arch. slaves de Biologie*, vol. III.

(2) BALDI. — *Archiv. d. Farmacolo et Terapeutica.*, vol. VI, fasc. XI-XII, 1898.

(3) GLEY. — *Arch. de Physiol.*, 1895, vol. VII, p. 771.

Recherches personnelles :

J'ai fait pendant les années 1907 et 1908 au laboratoire de Physiologie, à l'Institut Pasteur, des recherches sur la question de la toxicité du sang ou plus exactement du sérum des chiens éthyroïdés. Les résultats de mes recherches ont été publiés dans deux notes parues dans les *C. R. de l'Académie des Sciences* les 27 juillet et 23 novembre 1908 (1); je me permettrai de reproduire ici ces deux notes.

J'ai utilisé dans ces recherches un grand nombre d'animaux (chiens) thyro-parathyroïdectomisés selon la technique habituelle; je prélevais le sang de ces animaux soit dans une période convulsive, soit au moment du coma; le plus généralement pendant une attaque convulsive. J'ai étudié l'action du sérum de Chien éthyroïdé (T. P. totale) et celle du sérum de chien normal en prenant comme animal d'épreuve soit un chien normal soit un chien totalement ou partiellement thyro-parathyroïdectomisé.

Une des critiques les plus sérieuses que l'on peut adresser aux expérimentateurs ayant fait l'étude de la toxicité du sérum d'animal en accidents parathyroïdectomisés c'est d'avoir injecté le plus souvent leur sérum de Chien à des animaux d'espèce étrangère. Si nous voulons conclure à l'action toxique d'un sérum, du fait de l'intervention d'un élément pathologique il est évident qu'on ne doit pas se servir comme test d'épreuve d'une espèce animale pour laquelle, normalement, le sérum étudié est déjà toxique (2). On arrive dans ce cas à obtenir entre la toxicité du sérum normal et celle du sérum d'animal tétanique des différences tellement faibles qu'aucune conclusion ferme n'est possible; c'est pourquoi nous avons utilisé le chien. On sait que normalement le sérum de Chien n'est pas toxique pour le Chien; si vraiment, à la suite de la parathyroïdectomie un poison s'accumule dans le sang, nous verrons alors en injectant le sérum prétendu toxique, apparaître des phénomènes tout à fait différents de ceux observés quand nous injectons un sérum normal. Nos conclusions seront valables. Dans la récolte du sérum nous procédions comme suit. Exsudation du sérum à la température ordinaire, pendant vingt-quatre heures, à la chambre noire; au bout de ce temps, décantation, centrifugation; le sérum recueilli était conservé à la température de la glace fondante et employé, le plus habituellement, de suite ou dans les vingt-quatre et quarante-huit heures.

J'ai résumé dans les tableaux ci-dessous les résultats de mes deux premières séries de recherches.

(1) L. LAUNOY. — *C. R. Acad. Sc.*, vol. CXLVIII, 1908, 27 juillet, p. 263, et 23 nov., p. 999.

(2) Voyez au sujet des sérums toxiques: L. LAUNOY, Die toxischen sera und ihre Antitoxine, *Handbuch. d. Technik und Methodik d. Immunitätsf.*, 2 Aufl, vol. III, 1914, et aussi: L. LAUNOY, Quelques faits et réflexions à propos des sérums toxiques, *Biologie Médicale.*, XII^e Année, 1913 n° 6

A. — Action de l'injection de doses massives de sérum de Chiens thyro-parathyroïdectomisés à des Chiens normaux.

<i>Poids de l'animal injecté en grammes</i>	<i>Sérum prélevé n heures après l'opération</i>	<i>Quantité de sérum injecté en centim cubes</i>	<i>Voie d'introduction</i>	<i>Observations</i>
7.050	90	65, d'emblée	intra-veineuse	Rien
13.000	120	65, d'emblée	d°	Quelques mouvements fibrillaires, passa- gers des muscles dorso-lombaires.
12.000	122	120 en 6 injec- tions à trois minutes d'intervalle	d°	Courte agitation ; mouvements fibrillaires des muscles des épaules.
12.000	96	5 en dix mi- nutes	Intra-céré- brale	Rien
7.400	122	d°	d°	d°
14.300	93	200 (29 mars)	Intra-péri- tonéale	Mouvements fibril- laires généralisés ; faible degré de paré- sie du train posté- rieur. La durée de ces phénomènes ne dépasse pas 10 mi- nutes.
	122	200 (18 juin)	d°	d°
	96	200 (9 juillet)	d°	Très légères secousses dorso-lombaires. Hy- peresthésie cutanée encore marquée 2 heures après l'injec- tion. L'animal qui depuis le 29 mars a reçu 600 centimètres cubes de sérum pèse 16*500.

B. — Action de l'Injection de doses massives du sérum de Chiens totalement éthyroïdés (P. T. totale) à des animaux également opérés de T. P. totale, mais n'ayant pas encore présenté de symptômes parathyréoprives.

<i>Sérum et poids de l'animal injecté en gramm.</i>	<i>T. P. totale depuis n heures</i>	<i>Age du sérum injecté en heures</i>	<i>Quantité de sérum injecté</i>	<i>Voie d'injection</i>	<i>Observations</i>
♂ 7.250	6	6	155	I. V	Quelques secousses fibrillaires des muscles de l'épaule; dyspnée; état d'hébétude, accidents très passagers.
♂ 7.100	17	124	63	I. V	Trente minutes après l'injection secousses très nettes de quelques groupes musculaires (épaule, cuisse). Phénomènes passagers.
♂ 8.400	19	90	85	d°	Les accidents d'aparathyréose sont à leur début. La démarche de l'animal est mal assurée; titubation. Pas de convulsions après l'injection du sérum, mais état psychique particulier; cécité psychique.
♀ 4.700	7	79	125	Intra-péritonéale	Pas de mouvements fibrillaires; hébétude, stupeur, cécité psychique, 10 à 15 minutes après l'injection, l'animal a repris toute sa vivacité.

Nos conclusions sont les suivantes :

1° Chez les *chiens normaux* on peut injecter d'emblée de grandes quantités de sérum de chien éthyroïdé (T. P. totale) sans provoquer aucun des phénomènes, mêmes primitifs : polypnée, paralysie des extenseurs, frémissements musculaires des temporaux qui sont chez le Chien caractéristiques, du début des accidents, rapidement mortels, d'aparathyréose post-opératoire; le seul fait à noter consiste dans l'apparition de mouvements fibrillaires localisés, immédiatement après ou quelques minutes après l'injection.

2° L'injection rapide, intra-veineuse, d'une grande quantité de sérum de Chien éthyroïdé (T. P. totale) à des *chiens également opérés*, mais depuis peu de temps, ne détermine pas d'attaques convulsives. Comme dans le cas précédent nous avons noté quelques contractions fibrillaires et l'apparition d'un état

psychique assez particulier (hébétude, stupeur, cécité psychique) qui se rapproche de l'état d'immobilité et d'indifférence aux excitations extérieures que présentent les myxœdémateux.

3° Après l'injection de grandes quantités de *sérum normal* (surtout après injection intra-péritonéale) nous avons noté : vomissements, diarrhée, abattement, polypnée, frissons.

4° Chez le Chien T. P. totalement, l'injection d'une grande quantité de sérum de Chien tétanique (par T. P. totale) n'accélère pas les symptômes d'aparathyroïose ; elle n'abrège pas la survie de ces animaux et ne fait pas apparaître dans leur sérum de propriétés toxiques particulières.

C. — Action du sérum de Chien (T. P. totale) chez les jeunes animaux en état d'insuffisance thyro-parathyroïdienne

Les résultats vraiment positifs obtenus par moi dans ces recherches sur la toxicité du sérum des Chiens en tétanie parathyroéoprive l'ont été dans mes expériences réalisées avec des animaux jeunes (6 semaines à deux mois) chez lesquels je répétais à courts intervalles les injections sous-cutanées de sérum de chien tétanique ; mes animaux d'épreuve avaient eux-mêmes subi une T. P partielle.

En elle-même l'ablation unilatérale de l'appareil thyro-parathyroïdien n'avait pas déterminé chez mes jeunes animaux d'accidents appréciables ; ils ne présentaient pas de tétanie chronique, la plaie opératoire s'était bien cicatrisée ; cependant ces animaux, surtout les femelles restèrent chétifs.

Lorsqu'ils étaient bien remis de l'intervention je procédais tous les jours ou tous les deux jours à l'injection du sérum toxique ; j'ai pu voir, dans ces conditions s'établir des accidents de tétanie aiguë. Voici le résumé symptomatologique des accidents, qui consistent en l'apparition de crises quelquefois fréquentes surtout à la première période de l'état pathologique ; le tableau de ces crises est le suivant : la crise débute par de la parésie du train postérieur, l'animal tombe sur le flanc, les membres sont en extension, les muscles animés de secousses convulsives fibrillaires, le corps est souvent replié en pleurostotonos ; on note de la dyspnée, l'animal pousse des cris très aigus, prolongés. La crise dure une minute, quelquefois moins, au maximum quatre-vingt-dix secondes. J'ai noté cependant la persistance de la contracture des fléchisseurs des doigts particulièrement marquée aux membres antérieurs. En dehors des crises on pouvait voir des contractures isolées des membres, du frémissement fibrillaire de certains groupes musculaires, des mouvements automatiques de grattage, de l'hyperesthésie plantaire, rarement de la conjonctivite qui disparaissait par quelques soins appropriés ; de petites convulsions localisées à type d'épilepsie jacksonnienne.

Voici le détail de deux expériences dont j'avais publié le résumé en 1908 dans les *Comptes Rend. Acad. des Sciences*.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — Chien N. Ablation de la thyroïde et des parathyroïdes à droite le 24 mars 1908. L'animal pèse ce jour 4.270 grammes. Le groupe glandulaire enlevé pèse 0 g.41.

7 avril. — Injection sous-cutanée de 7 centimètres cubes de sérum.

9 avril. — Injection sous-cutanée de 12 centimètres cubes de sérum. Le chien pèse 6*250.

16. — Injection de 16 centimètres cubes de sérum. Poids du chien 7.000 gr.

29. — Injection de 45 centimètres cubes de sérum. Poids du chien 7.700 gr.

30 avril. — Injection de 30 cent mètres cubes de sérum. Légère contraction des pattes antérieures ; le chien pèse 7.550 grammes.

1^{er} mai. — Poids 7.350 grammes. Injection de 25 centimètres cubes. Crise d'insuffisance parathyroïdienne typique.

2 mai. — Plusieurs courtes attaques convulsives dans cette journée ; ces attaques paraissent très douloureuses.

4 mai. — En amenant le chien au Laboratoire, l'animal a une crise. Il s'arrête tout à coup, se laisse traîner par la laisse, puis se couche ; il pousse des gémissements aigus ; les pattes postérieures sont ramenées contre la paroi abdominale ; elles sont en contracture ; la crise dure deux minutes environ. On injecte ce jour 35 centimètres cubes de sérum.

5 mai. — Pas de tétanie.

6 mai. — Poids 7.500 grammes. Injection de 25 centimètres cubes de sérum. Dix minutes après l'injection l'animal manifeste des symptômes de faiblesse du train postérieur, il sautille sur une patte, puis sur l'autre, le contact avec le sol paraît douloureux, les doigts sont écartés ; on note de la raideur du train postérieur, les yeux sont larmoyants.

8 mai. — 7.200 grammes. Une crise violente à 17 h. 30 ; une autre à 18 h. 30. On injecte 40 centimètres cubes de sérum.

11 mai. — 7.200 grammes. Injection de 32 centimètres cubes de sérum. Température 39°.

12 mai. — 6.950 grammes. L'animal est impotent de ses pattes postérieures, on est obligé de le porter pour l'amener au laboratoire.

13 mai. — Injection de 40 centimètres cubes de sérum à 12 heures. Trente minutes après crise violente ; contorsion totale du corps, puis chute, convulsions toniques des pattes. Pas d'émission d'urine, pas de salivation. A 14 h. 30, nouvelle petite crise.

15 mai. — 7.130 grammes. Injection de 30 centimètres cubes de sérum. Jusqu'à ce jour l'animal a reçu 366 centimètres cubes de sérum de chien opéré de T. P. totale.

20 mai. — 7.625 grammes. Contraction chronique des fléchisseurs des doigts des deux pattes antérieures.

21 mai. — 7.830 grammes. Injection de 90 centimètres cubes de sérum. L'apparence extérieure de l'animal est très bonne ; l'œil est vif, le poil brillant. L'injection a provoqué de la parésie du train postérieur.

23 mai. — 7.780 grammes. On sacrifie l'animal par saignée. Son sang est épais, il coule lentement, la pression carotidienne est basse ; le sang est bleu, asphyxique. On prélève la thyroïde laissée en place. On note la raréfaction du tissu parathyroïdien. La thyroïde enlevée pèse 0 gr. 62 ; le thymus est bien développé ; les capsules surrénales ne sont pas augmentées de volume.

L'examen histologique de la thyroïde nous montre une *augmentation considérable du tissu intervésiculaire* ; dans les vésicules la substance colloïde ne paraît pas anormale, les vésicules sont elles-mêmes souvent très dilatées et anfractueuses, l'épithélium étant contourné, et offrant la forme en jeu de patience.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE. — *Chien R. Ablation de l'appareil thyro-parathyroïdien gauche le 29 mars 1908. Le groupe glandulaire extirpé pèse : 0 gr. 32 ; l'animal pèse 3.270 grammes.*

12 mai. — Température 39°4. Injection de 15 centimètres cubes de sérum.

14 mai. — Injection de 15 centimètres cubes de sérum.

15 mai. — Injection de 15 centimètres cubes de sérum ; 18 mai, poids : 3.920 grammes, injection de 30 centimètres cubes sérum. Du 19 mai au 22 mai injection de 113 centimètres cubes sérum ; l'animal pèse le 22 mai 3.680 grammes. Après les injections il a présenté quelques troubles intestinaux (diarrhée) ; aucun accident parathyréoprive.

Les 28 et 29 mai, injection de 60 centimètres cubes et de 80 centimètres cubes sérum ; on observe après la dernière injection de la parésie franche du train postérieur. Le 3 juin, l'animal pèse 4.270 grammes, on lui injecte 136 centimètres cubes sérum soit près de 34 centimètres cubes par kilogramme. Après cette injection on note une parésie très accentuée du train postérieur ; on porte l'animal pour le rentrer au chenil ; la crise cesse quelque temps après une émission abondante d'urine ; celle-ci ne renferme pas d'albumine ni de corps réducteurs.

5 juin. — Poids : 4.350 grammes. L'animal en sautant d'une table pousse des cris aigus au moment de la chute qui a lieu sur les pattes, il n'y a pas eu de choc de la tête ou du tronc. Quelques minutes après ce saut spontané et normalement réalisé notre Chien est pris de tremblements, de contractures dorso-lombaires, il tombe sur le flanc et présente une crise convulsive typique. Cette crise tétanique se prolonge pendant trois minutes ; après l'animal reste hébété, stupide.

10 juin. — Aucune nouvelle crise depuis le 5 juin. L'animal est saigné ; sang bleu, asphyxique, peu de pression. Rien de macroscopique à l'autopsie. La glande laissée en place pèse 0 gr. 44. A l'examen microscopique nous notons cette fois encore une *augmentation très apparente du tissu intervésiculaire* ; rien de remarquable du côté des vésicules.

Comme on le conçoit de telles recherches exigent une énorme consommation d'animaux, étant données les fortes doses de sérum que l'on se trouve obligé d'injecter si l'on veut obtenir quelques faits positifs. D'autre part, il est nécessaire d'opérer sur de jeunes animaux les chiens pesant de 10 à 12 kilogrammes ne réagissant que d'une façon obtuse et fugitive à l'injection du sérum de leurs congénères éthyroïdés. De plus d'autres questions m'ont éloigné de ces recherches et je n'ai pu faire de nouvelles expériences. Les résultats des deux dont je viens donner le détail m'avaient amené à conclure (23 nov. 1908. *C. R. Acad. Sc.*) que : « Ces phénomènes peuvent-ils être interprétés comme résultat d'une action toxique, spécifique, exercée sur le système nerveux central par le sérum injecté ? Une telle conclusion, dans ce qu'elle a d'absolu ne répondrait pas à l'enseignement de l'expérimentation. En effet, chez un animal témoin (chien O, 6.150 grammes, de la même portée que le chien N) j'ai observé, une seule fois à la vérité, des phénomènes convulsifs aigus à la suite d'injections répétées de sérum de chiens normaux.

Ainsi, il se peut, mais ce n'est là qu'une hypothèse, que les phénomènes d'insuffisance parathyroïdienne, survenant dans les conditions que j'ai énumérées, soient uniquement la conséquence d'une mauvaise utilisation des matériaux azotés brusquement introduits en grande quantité, dans un organisme en état d'*hypothyroïdisme anatomique permanent* et d'*hypothyroïdisme physiologique latent*.

Cependant il est impossible de ne pas reconnaître que le *sérum de Chien éthyroïdé* (*T. P. totale*) exerce une action particulièrement efficace dans la genèse des phénomènes de *tétanie parathyroéoprive* étudiés dans cette note. »

Mon opinion n'a pas varié ; j'ajouterai seulement aujourd'hui que mes animaux N, R et O étaient selon toute vraisemblance en état de *tétanie latente* ; l'injection de sérum de Chien éthyroïdé ou de Chien normal déclenchait la crise, comme l'aurait pu faire, probablement, toute autre cause d'intoxication.

Un fait qu'il faut retenir de ces deux observations c'est le suivant ; tout d'abord les injections de sérum provoquent un rapide accroissement du poids corporel, elles favorisent donc le métabolisme général ; ainsi le Chien N ne gagne pas moins de 1^k 350 grammes en trois semaines ; puis, après ce rapide accroissement de poids l'animal commence à montrer de petits signes d'insuffisance parathyroïdienne ; pendant toute la période où nous notons de la *tétanie* l'animal maigrit. A partir du 18 mai, époque où le Chien ne réagit plus au sérum, il engraisse visiblement, en même temps son état psychique s'améliore. Du 12 mai au 22 mai, c'est-à-dire en dix jours, nous le voyons faire un gain de 830 grammes et cela malgré trois injections représentant ensemble 185 centimètres cubes de sérum toxique.

On aurait pu penser, cette hypothèse m'est en effet venue à l'esprit, que ce Chien avait présenté pendant la période convulsive des phénomènes d'anaphylaxie au sérum injecté ; mais le tableau symptomatique que j'ai décrit aussi fidèlement que possible ne répond pas à celui du choc anaphylactique.

Analysant à nouveau aujourd'hui le résultat de ces expériences nous dirons : le Chien N était du fait de son opération en état de *tétanie latente* ; sous l'in-

fluence du sérum toxique il est entré en état de tétanie chronique ; dans une seconde phase soit qu'il y ait eu immunisation contre le toxique introduit, soit plutôt que des phénomènes de suppléance aient été réalisés par les parathyroïdes restantes ou par tout autre organe, notre Chien est devenu rebelle au sérum toxique.

Les mêmes réactions ont été réalisées par le Chien O, injecté de sérum normal et nous pouvons donc ajouter que, après thyroïdectomie unilatérale, le sérum de Chien normal revêt, vis-à-vis de l'animal opéré, quand ce dernier est jeune, un caractère toxique qui peut aboutir à la production de graves crises tétaniques.

D. — Action du sérum de Chiens apparemment accoutumés au sérum de Chiens éthyroïdés, étudiée sur de jeunes animaux opérés de thyro-parathyroïdectomie totale.

L'observation de l'accoutumance du Chien N aux injections de sérum de Chien thyro-parathyroïdectomisé nous donnait l'idée d'essayer l'action thérapeutique de ce sérum sur de jeunes animaux en état de tétanie parathyréoprive.

Pour vérifier cette action nous avons fait les expériences suivantes dont les résultats sont publiés ici pour la première fois. L'expérience a été faite sur deux jeunes Chiens de la même portée, que je devais à l'obligeance de mon collègue et ami A. FROUIN.

CHIEN N° 1. — *Témoin.* 27 mai 1908 ; 3*500. *Ablation totale de l'appareil thyro-parathyroïdien, les glandes pèsent ensemble 0 gr 65.*

29 mai. — Animal triste, démarche hésitante, ataxique ; photophobie, dyspnée. Température 39°.

30 mai. — Ataxie, larmoiement, conjonctivite, plaintes et gémissements continuels ; tristesse, photophobie, inappétence.

31 mai. — 2.850 grammes. Allure générale meilleure ; hyperesthésie planétaire ; contraction des pattes ; injection de 35 centimètres cubes eau physiologique.

1^{er} juin. — 39°3, 2.850 grammes. Pas de dyspnée, pas de convulsions ; la plaie est en bon état de cicatrisation ; l'animal reste couché, il n'est pas paralysé.

L'animal est trouvé mort le 2 juin. Il a survécu six jours environ.

Chien n° 2. Poids : 3.850 grammes. *Ablation totale de l'appareil T. P., les glandes pèsent ensemble 0 gr 68.*

Le 27 mai 1908, à 11 heures, injection de 20 centimètres cubes de sérum Chien N.

Le 28 mai 1908, à 11 heures, injection de 20 centimètres cubes de sérum Chien N., l'animal pèse 3.930 grammes, sa température rectale est de 38°9. Il est gai, vif, alerte. Accidentellement il tombe d'une chaise ; cette chute détermine une crise tétanique typique avec pleurostotonos, contracture tonique des pattes ; cette crise dure trente secondes environ ; aussitôt après il retrouve sa vivacité, il répond aux caresses, il jappe joyeusement. Nous disons plus haut que l'animal « tombe accidentellement », il est vraisemblable que cette chute était causée par la crise tétanique apparaissant d'une manière explosive.

29 mai. — Tremblement généralisé, incoordination motrice, arythmie respiratoire et cardiaque, contraction des extenseurs des doigts d'abord, puis des fléchisseurs ; plaintes, tristesse, abattement.

On injecte 33 centimètres cubes de sérum du Chien N.

30 mai. — 3.730 grammes. Démarche ataxique ; hyperhémie, dyspnée, inspirations très amples.

31 mai. — 3.480 grammes. Inappétence depuis hier ; refuse le lait, yeux larmoyants. On place l'animal sur une table et on le force à sauter à terre ; l'animal tombe sur ses pattes et la chute détermine une crise identique à celle observée le 28 mai. La cicatrisation de la plaie est normale ; la tachycardie n'est pas très accentuée ; température 39°4. *Injection de 35 centimètres cubes de sérum N.*

1^{er} juin. — Meilleur état en apparence ; la dyspnée s'améliore, mais l'animal est dans un grand état de faiblesse musculaire.

2 juin. — Température 39°2. Poids 3.250 grammes. Aucun phénomène aigu.

3 juin. — L'animal est trouvé mort.

Cet animal a donc en somme survécu 24 heures de plus que son frère non injecté de sérum N. Ce liquide n'a donc eu aucune action sur l'évolution des phénomènes morbides (il a toutefois paru en retarder l'apparition) ni sur la fin de ces phénomènes.

Nos expériences personnelles paraissent en résumé peu favorables à la thèse du *poison tétanisant* hypothétiquement contenu dans le sérum des animaux en tétanie parathyroéoprive ; cependant elles ne sont pas négatives ; elles contribuent à préciser les conditions où cette toxicité est mise en évidence ; elles montrent que celle-ci est le plus nettement marquée chez les animaux jeunes en état d'insuffisance parathyroïdienne chronique ; or, c'est précisément le cas de toutes les tétanies de l'Homme, de la tétanie infantile en particulier. On peut concevoir en effet que, chez l'enfant l'insuffisance, parathyroïdienne avant d'éclater ouvertement par un phénomène convulsif procède comme suit : à la suite d'une infection aiguë, d'un trouble gastro-intestinal chronique, d'une septicémie héréditaire (syphilis), les parathyroïdes sont atteintes ; l'infection causale si c'est une infection aiguë se guérit, mais la lésion parathyroïdienne persiste ; l'enfant reste donc en état d'insuffisance, et déjà, on peut dire que la tétanie est latente chez lui ; elle peut rester indéfiniment latente si toutes les conditions de vie sont normales ; mais à la moindre atteinte infectieuse ou toxique, elle peut aussi s'aggraver ; il en résultera des troubles légers ou profonds du métabolisme dont le résultat sera la surproduction insidieuse d'un ou de plusieurs poisons tétanisants. Que pour une raison quelconque celui-ci ou ceux-ci ne soient pas éliminés aussitôt formés, ou bien qu'ils soient produits à doses massives, ou bien encore que les cellules réceptrices deviennent plus fragiles, plus aptes à leur fixation, alors apparaît le syndrome convulsif.

Le poison tétanique n'est pas la cause de l'insuffisance parathyroïdienne comme on a l'air de le penser trop souvent, il est au contraire la conséquence de celle-ci ; la tétanie n'est pas une maladie, c'est un syndrome qui, pour graves qu'en soient les manifestations n'est que l'aboutissant fatal d'un état pathologique depuis longtemps acquis ; pour se produire dans toute sa violence, il réclame un état particulier, une hypersensibilité spéciale des cellules nerveuses médullaires et des centres moteurs en général, celle-ci n'étant pas acquise d'emblée.

On conçoit alors que les recherches expérimentales soient négatives.

tives quand on opère sur des animaux adultes, bien portants, à cellules nerveuses en parfait état ; elles ne répondent pas à l'excitation du sérum injecté parce qu'elles ne sont pas excitables par ce sérum ; mais réalisons les conditions d'insuffisance par une ablation unilatérale et voici que nos centres moteurs réagissent ; encore cette réaction n'est-elle pas immédiate, elle demande un temps de latence, nous devons procéder à plusieurs injections avant de l'obtenir, nous devons en un mot préparer l'état d'intoxication générale qui est celui de tous les enfants chez lesquels apparaîtra la tétanie ; dans le cas d'injections de sérum, normal ou non, nous préparons l'intoxication par une surcharge d'éléments protéiques. Cette explication des faits expérimentaux et leur application dans l'interprétation des faits de pathologie humaine, nous ne la présentons qu'à titre d'hypothèse ; elle nous paraît satisfaisante, actuellement au moins ; elle concilie dans la mesure du possible les faits négatifs et les faits positifs.

Nous voyons enfin qu'il n'est pas nécessaire d'invoquer un prétendu pouvoir de désintoxication, déficient, pour expliquer les données expérimentales ; par contre nous admettons implicitement que les troubles du métabolisme aboutissant à la production d'un poison tétanisant résultent de la privation totale ou d'un insuffisant apport d'une sécrétion interne, parathyroïdienne.

Si donc nous restons peu convaincus de l'existence d'un poison spécifique, tétanisant, nous sommes tout à fait partisan de la théorie de la *toxémie parathyréoprive* et, si avec MAC CALLUM (1) nous pensons « qu'il n'est pas possible de démontrer actuellement qu'il existe une substance toxique dans le sang des animaux parathyroïdés comme le prouvent les résultats négatifs de la transfusion du sang d'un animal parathyroïdé à un animal sain », nous pensons contrairement à lui, que le syndrome parathyréoprive par injection de sérum de Chien parathyroïdé peut être obtenu sur des animaux préparés à la réception de ce sérum.

Avant de procéder à l'étude des faits concernant la recherche d'un métabolite toxique chez les animaux en état de tétanie parathyréoprive, nous dirons quelques mots des modifications physiques du sang des animaux parathyroïdés.

(1) MAC CALLUM. — *The Journal of exp. Med.*, 1909, p. 118.

MODIFICATIONS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DU SANG DANS LA TÉTANIE PARATHYRÉOPRIVE

Il suffit d'avoir prélevé une fois du sang chez un Chien parathyroïdé pour avoir été frappé des modifications physiques de celui-ci ; c'est un sang d'apparence visqueuse, coagulant tantôt bien, tantôt mal, mais présentant habituellement un caillot qui, au lieu d'être homogène, apparaît comme constitué de deux couches : une couche inférieure rouge foncé, et une couche supérieure blanc jaunâtre ; ces deux couches peuvent être presque égales en volume, habituellement la couche supérieure est moins épaisse.

Les constantes physico-chimiques du sérum sanguin du Chien opéré de thyro-parathyroïdectomie totale ont été le sujet d'études consciencieuses de FANO et ROSSI (1), BURTON-OPITZ, SÉGALE, CAPOBIANCO, M^{lle} GARDELLA (2). Cette dernière a cru pouvoir affirmer que lorsque le syndrome thyro-parathyréoprive se manifeste de façon aiguë et avec des caractères graves, la viscosité du sérum sanguin augmente légèrement, la conductibilité électrique ne subit pas de modifications appréciables, quoi qu'elle montre une tendance à la diminution et la coagulation par la chaleur diminue de façon considérable ; les résultats de FANO et ROSSI étaient beaucoup moins concluants ; les modifications de viscosité observées par eux seraient uniquement dépendantes de l'ablation des thyroïdes, celles des parathyroïdes seules étant sans conséquence sur la constante de viscosité, celle des thyroïdes augmentant celle-ci.

Au point de vue chimique ALBERTONI (3) a fait un certain nombre de recherches ayant trait à la quantité ou masse du sang, à la proportion de fibrine et de protéines du plasma, à l'ammoniaque et au sucre du sang. Ces recherches démontrent que le volume total du sang des animaux thyro-parathyroïdectomisés *diminue* d'une façon presque égale à celle observée chez un Chien tenu à jeun pendant le même laps de temps ; d'autre part la fibrine *augmente* dans de fortes proportions.

La quantité moyenne de fibrine chez les Chiens était de 4,69 p.1000 après opération totale, de 1,57 p. 1.000 chez les chiens à jeun, de 2,51 p. 1.000 chez les chiens normaux ; dans une expérience de thyro-parathyroïdectomie totale à la suite de laquelle le Chien

(1) FANO et ROSSI. — *Archivio di Fisiologia.*, vol. II, 1905, p. 589.

(2) GARDELLA (M^{lle}). — *Arch. di Fisiologia.*, vol. VIII, 1901, p. 409.

(3) ALBERTONI. — *Arch. Int. de Physiol.*, vol. XI, 1911-1912, p. 29.

n'avait présenté aucun phénomène, la quantité de fibrine était de 1,12 p. 1.000 ; cette augmentation de la fibrine est mise par ALBERTONI sur le compte du ralentissement des phénomènes d'échange et d'oxydation ; il rappelle que la fibrine est en forte augmentation chez les éclamptiques (KOLLMANN et DIENST) ; le poids des protéines coagulables est également un peu augmenté chez les chiens opérés de thyro-parathyroïdectomie totale.

b) Recherches relatives à la présence dans le sang d'un métabolite toxique, tétanisant

La tétanie parathyréoprive est, avons-nous dit, le résultat d'une « toxémie » ; nous allons examiner les faits en faveur de cette hypothèse, actuellement assez généralement acceptée, et critiquer les résultats des recherches ayant eu pour but la caractérisation du métabolite toxique.

Nous avons dit précédemment que la formation d'une substance toxique dans le sang des animaux thyro-parathyroïdés, n'était rendue possible que par le bouleversement du métabolisme général ; nous ajouterons que c'est surtout l'anarchie du métabolisme azoté qui a été mise en cause.

L'idée que la tétanie consécutive à la parathyroïdectomie se trouve sous la dépendance d'un désordre du métabolisme azoté, probablement en rapport avec l'insuffisance hépatique consécutive à la parathyroïdectomie et dont la conséquence est le rejet dans la circulation d'une grande quantité d'*ammoniaque* se fait jour dans tous les travaux parus dans ces cinq à six dernières années ; il en est de même de celle qui conditionne l'augmentation de l' NH^3 éliminé ou circulant avec l'établissement d'une intoxication acide ; cette dernière façon de voir est nettement formulée par MAC CALLUM ; d'autre part FROUIN avait également fait intervenir l'intoxication acide comme cause de la tétanie et il expliquait comme suit le rôle joué par le calcium (voir p. 237). « Nous pensons que les sels de Ca et de Mg suppriment les crises tétaniques des animaux parce qu'ils neutralisent l'acide carbamique et facilitent son élimination. »

Nous reviendrons sur le rôle de l'acide carbamique, restons-en actuellement à celui de l'*ammoniaque*.

L'AMMONIAQUE

EST-IL LE MÉTABOLITE TOXIQUE, TÉTANISANT?

Parmi les auteurs qui font jouer à l'ammoniaque un rôle prépondérant comme facteur de la tétanie parathyréoprive, BARKELEY et BEEBE sont très affirmatifs. Comparant la tétanie parathyréoprive avec les symptômes déterminés par l'intoxication ammoniacale, strychnique ou xanthinique, ils se demandent s'il n'y a pas de relation entre l'augmentation de l'excrétion de l' NH^3 dans la tétanie parathyréoprive et les convulsions ? Ceci leur paraît très vraisemblable et ils concluent que : il existe un grand nombre d'arguments en faveur de la présence d'un poison métabolique dans l'organisme des animaux parathyroïdés ; l'injection de simples poisons comme l'ammoniaque et la xanthine produisent des symptômes qui peuvent être promptement abolis par l'injection de sels de calcium ou de strontium ; les mêmes procédés donnent les mêmes résultats dans la tétanie parathyréoprive ; celle-ci s'accompagne d'une altération du métabolisme caractérisée par une grande augmentation de l' NH^3 excrété.

La possibilité de reconnaître dans l'ammoniaque la toxine génératrice des accidents tétaniques résulte normalement de la connaissance de l'influence nocive de l'alimentation carnée, constatée par nombre d'expérimentateurs chez les animaux insuffisants parathyroïdiens, la quantité d' NH^3 augmentant avec ce régime ainsi qu'on le sait depuis longtemps et comme l'a particulièrement démontré PICCININI (1) ; elle résulte également de l'analogie des symptômes parathyréoprives habituels avec ceux qui suivent chez le Chien l'opération de la fistule d'Eck, opération dans laquelle, en réunissant la veine porte à la veine cave on supprime fonctionnellement le foie, et rejette dans la circulation une grande quantité d' NH^3 normalement destiné à se transformer en urée.

A ces preuves indirectes on peut ajouter les expériences déjà anciennes de MARFORI lequel obtint des trémulations musculaires et des crises tonico-cloniques par injection de carbonate, de lactate et de tartrate d' NH^3 à des Chiens et celles récentes de CLARA JACOBSON (2) qui constate que la dose d' NH^3 nécessaire à la production de symptômes convulsifs par injection intra-veineuse est sensiblement égale à la quantité d' NH^3 présente dans le sang de Chiens en tétanie parathyréoprive.

(1) PICCININI. — *Arch. Ital. de Biol.*, vol. XLIV, p. 75.

(2) CL. JACOBSON. — *The amer. Journal of Physiol.*, vol., XXVI, 1910, p. 407.

Nous ne donnerons pas les chiffres des dosages effectués par CL. JACOBSON, celle-ci ayant depuis ses premières publications, abandonné la théorie de « l'ammoniaque, métabolite tétanisant. »

Les preuves directes sur le rôle possible de l' NH^3 sont fournies par les recherches sur le métabolisme des chiens thyro-parathyroïdectomisés totalement. Ces recherches ont montré qu'il y a augmentation constante du taux de l'azote ammoniacal par rapport à l'azote total.

Pour UNDERHILL et SAIKI (1) l'augmentation d' NH^3 ne se produit qu'après parathyroïdectomie ou thyro-parathyroïdectomie totale, mais pas après thyroïdectomie seule ; l'augmentation d' NH^3 n'est pas sous la dépendance de l'inanition dans laquelle se trouvent habituellement les Chiens éthyroïdés car en effet le p. 100 d' NH^3 est plus élevé chez les parathyroïdés que chez les Chiens normaux maintenus à jeun ; de plus, le taux de l' NH^3 est aussi élevé chez l'animal parathyroïdectomisé qui s'alimente que chez l'animal qui, dans les mêmes conditions expérimentales, ne s'alimente pas. Un fait intéressant à noter c'est la constante alcalinité de l'urine quelques jours après l'opération, un jour ou deux ; avant UNDERHILL et SAIKI, CORONEDI et LUZZATTO (2) avaient fait pareille constatation. Notons en passant que SAIKI et UNDERHILL n'ont pas trouvé de choline dans le sang de leurs animaux parathyroïdés, la possibilité d'établir par la recherche de cette substance la preuve de destructions nerveuses survenant après thyroïdectomie totale ne peut donc être faite.

Notons encore que MUSSER et GOODMAN (3) ont vu l'augmentation du rapport N ammoniacal à N total dans l'insuffisance parathyroïdienne de l'Homme ; enfin, UNDERHILL et HILDITSCH (4) n'ont pas vu d'ammoniaque en excès dans l'urine de Chiens ayant conservé au moins deux parathyroïdes.

La question reste à savoir si l' NH^3 est véritablement l'agent de la tétanie parathyroéoprive ? Il paraît assez difficile de soutenir cette opinion et les preuves indirectes tirées de l'action tétanisante exercée par cette substance n'ont que peu de valeur. Tout d'abord, comme l'ont fait remarquer VÆGTLIN et G. MAC CALLUM (5) les trémulations

(1) UNDERHILL et T. SAIKI. — *The Journal of Biol. Ch.*, vol. V, oct. 1908, p. 225

(2) CORONEDI et LUZZATTO. — *Arch. Ital. de Biol.*, XLVII, p. 286, 1907.

(3) MUSSER et GOODMAN. — *University of Pensylv. Med. Bull.*, 1909, p. 20.

(4) UNDERHILL et HILDITSCH. — *The Amer. Journal of Physiol.*, 1909, vol. XXV, p. 66.

(5) VÆGTLIN et MAC CALLUM. — *The Journal of Pharmacol. and exp. Therapeutic.*, vol. II, n° 5, 1911, p. 421.

musculaires obtenues après injection d'ammoniaque diffèrent sensiblement quant à leur mode, de la tétanie parathyréoprive; d'autre part l'état parathyréoprive s'accompagnant d'un fort pourcentage dans l' NH^3 excrété peut parfaitement coexister *sans apparence de symptômes tétaniques*, comme cela résulte des expériences de J.-V. COOKE (1); cet auteur cite le cas d'un Chien parathyroïdectomisé pour lequel le rapport N ammoniaque à N urinaire total était de 13,7 p. 100; or, cet animal mourut sans tétanie. Un tel rapport est très élevé; UNDERHILL et SAIKI ont obtenu chez leurs animaux des rapports qui varient chez un même animal entre 6,2 et 9,6 p. 100 (Chien I), 10,1 et 7,1 p. 100 (Chien II), 7,1 et 10,3 p. 100 (Chien III); on le voit ces chiffres sont notablement inférieurs à celui donné par COOKE; le même expérimentateur cite encore le cas d'un animal qui présenta de la tétanie mais avec une élimination ammoniacale normale ou plus exactement redevenue normale.

A ces expériences de COOKE s'ajoutent les recherches si bien conduites de GREENWALD (2). Celui-ci ne trouve pas d'augmentation d' NH^3 dans le sang des chiens parathyroïdectomisés; dans l'urine il existe une petite augmentation de l'azote ammoniacal, mais très faible.

Cette conclusion s'oppose donc à la théorie de « l'ammoniaque métabolite tétanisant »; aussi bien, nous voyons cette opinion délaissée par ses plus ardents défenseurs, M^{lle} JACOBSON entre autres. Cette dernière reprenant ses recherches sur le contenu en ammoniaque du sang et de l'urine des Chiens parathyroïdectomisés ou normaux, estime que les variations de ce corps dans les deux cas oscillent dans les mêmes limites. Les quantités d' NH^3 trouvées diffèrent d'ailleurs sensiblement selon la méthode employée. Avec la méthode de FOLIN on trouve des chiffres sensiblement plus élevés qu'avec la méthode de NESSLER. Voici par exemple le tableau donné par CL. JACOBSON (3) sur le contenu en NH^3 du sang de Chien normal ou parathyréoprive. Ces résultats sont obtenus par l'emploi de la méthode de NESSLER.

(1) J.-V. COOKE. — *The Amer. Journal of Med. Sc.*, 1910, vol. CXL, n° 3, p. 404, et *The Journal of exp. Med.*, 1911, vol. XIII, n° 4, p. 439.

(2) I. GREENWALD. — *The Journal of Amer. Physiol.*, vol. XXVIII, 1911, p. 103.

(3) CARLSON A.-J. et CL. JACOBSON. — *The Journal of Amer. Physiol.*, n° 28, p. 133.

<i>Chiens normaux</i>		<i>Chiens parathyroïdectomisés</i>		
<i>N°</i>	<i>Mgr. d'NH³ pour 100 cc. de sang</i>	<i>N°</i>	<i>Mgr. d'NH³ pour 100 cc de sang</i>	
			<i>Animaux tétaniques</i>	<i>Animaux dont la tétanie est supprimée par le calcium</i>
1	0,81	1a	0,60	0,60
2	0,81	1b	0,93	1,00
3	0,65	1c	0,92	0,85
4	0,74	1d	1,06	0,95
5	0,83	1e	1,40	1,14
6	0,60	1f	1,30	0,90
7	0,73	1g	0,90	0,73
8	0,88	2	1,33	1,25
9	1,09	3	0,95	1,00
10	0,70	4a	0,92	1,00
11	1,10	4b	0,60	0,60

Les derniers résultats de CARSLON et JACOBSON CL. confirment en somme les vues déjà exprimées dès 1906 par ALBERTONI qui n'avait pas trouvé d'ammoniaque en excès dans le sang des Chiens en tétanie parathyroïdienne.

Dans son dernier travail, ALBERTONI, reprenant ses recherches, dose l'NH³ dans le sang par la méthode de BECCARI (1). BECCARI avait trouvé chez le Chien normal 0,80, 0,76 et 0,82 milligrammes d'NH³ pour 100 grammes de sang défibriné; ALBERTONI a des chiffres un peu plus faibles, 0,63 p. 100; après extirpation de l'appareil thyro-parathyroïdien chez les animaux présentant des accès de tétanie, ALBERTONI trouve 0,60, 1,38 et 0,34 milligrammes pour 100 de sang.

Les nouveaux chiffres de CARLSON et CL. JACOBSON coïncident avec ceux de BECCARI pour le sang normal et d'ALBERTONI pour le sang des Chiens en tétanie; ces résultats nous paraissent donc liquider la question; ils rendent inutiles les discussions qui ont eu lieu et les expériences qui ont été faites pour savoir si dans l'action du calcium, il fallait voir une neutralisation de l'NH³ du sang par ce métal et comment se faisait cette neutralisation. Des arguments d'un autre ordre peuvent encore être exposés pour établir notre conviction de la non-valeur de la théorie de l'intoxication ammoniacale; nous les trouvons dans les travaux de JACOBSON et CARLSON qui démontrent (1911) que le calcium ne supprime pas la tétanie provoquée par injection endoveineuse d'ammoniaque, encore qu'il y ait une légère sédation des symptômes convulsifs. Ces faits sont, à la

(1). BECCARI. — *Boll. p. le Scienze mediche di Bologna.*, 1905.

vérité, en opposition avec ceux de BARKELEY et BEEBE ; leur divergence s'explique aisément par la différence des méthodes employées. CARLSON et JACOBSON injectent du lactate de calcium à dose correspondant aux doses thérapeutiques employées dans la tétanie parathyréoprive, ils font cette injection de sel calcique immédiatement avant ou trente à soixante minutes après l'injection *rapide* de NH^4Cl (en solution à 10 p.100, 1,5 à 2,5 centimètres cubes pour 1.000 grammes), quelquefois ils injectent les deux sels simultanément, d'autres fois le sel calcique est introduit une demi-heure avant le sel ammoniacal ; c'est avec cette dernière façon d'opérer qu'ils observent quelquefois une légère action préventive. Au contraire, BARKELEY et BEEBE emploient une solution diluée de carbonate d'ammonium et quand les symptômes d'intoxication deviennent graves, ils arrêtent l'injection de sel ammoniacal pour transfuser du calcium ou du strontium. Dans ces conditions d'injection graduelle du sel toxique, sa conversion et son élimination sont des facteurs qui peuvent modifier pour une bonne part l'action des sels de Ca ou de Sr ; enfin le sel ammoniacal employé n'est pas indifférent ; le NH^4Cl est largement éliminé comme tel par le rein, tandis que le carbonate d'ammonium est partiellement transformé en urée par le foie ; il est possible que dans le cas d'une hyperactivité momentanée de la glande hépatique, les sels de Ca puissent avoir une action efficace dans la suppression des symptômes de l'intoxication ammoniacale provoquée.

En conclusion : si donc il se forme chez les animaux privés de parathyroïdes, un métabolite toxique, capable à dose infinitésimale de provoquer une intense hyperexcitabilité des nerfs périphériques et du système nerveux central, il est peu probable que ce métabolite toxique soit l'ammoniaque.

L'ACIDE CARBAMIQUE

EST-IL LE MÉTABOLITE TOXIQUE TÉTANISANT ?

Dans des recherches dont nous avons déjà dit un mot, FROUIN concluait :

« 1^o Chez les animaux éthyroïdés l'élimination de l' NH^3 et celle de l'acide carbamique sont augmentées dans l'urine ; ce dernier corps est donc produit en plus grande quantité ou détruit en moindre proportion par le foie ;

2^o Les phénomènes de tétanie chez les animaux parathyroïdés semblent dus à l'acide carbamique. Un des arguments en faveur de

cette opinion est qu'il suffit de faire ingérer 3 à 4 grammes de carbamate de soude à un animal éthyroïdé (thyro-parathyroïdectomie totale) depuis vingt-quatre à quarante-huit heures pour provoquer au bout d'une heure à deux heures des accidents typiques de tétanie ;

3° D'autre part, l'ingestion simultanée de carbonate de soude et d'un sel soluble de calcium ne produit aucun accident de tétanie chez les mêmes animaux. »

L'hypothèse de FROUIN a pour elle d'autres faits ; envisagée du point de vue de la théorie calcique, elle peut également se défendre, puisque MUIRHEAD et ABEL (1) trouvent que le calcium injecté par voie sous-cutanée ou veineuse est excrété sous forme de carbamate de calcium. Malheureusement l'acide carbamique et le carbamate de calcium n'ont pas été dosés dans les urines des animaux en tétanie parathyréoprive ; d'autre part il est bien difficile et même impossible, d'après ELLINGER (2) de dire si l'ion carbamate est excrété comme tel par les reins, ou bien s'il est formé dans l'urine, en conséquence de la présence simultanée de sels ammoniacaux et de carbonates solubles.

Sauf ces réserves, il n'apparaît pas comme invraisemblable que, étant données les relations chimiques possibles entre les composés ammoniacaux et le carbonate de calcium, un excès de carbonate ou de carbamate d'ammonium puisse être transformé en carbamate calcique moins toxique ou plus facilement excrété. L'hypothèse de l'action toxique de l'acide carbamique comme facteur de la tétanie parathyréoprive, reste donc ouverte.

Il nous paraît difficile de se dissimuler toutefois que, s'il existe un ou des produits du métabolisme, toxiques, et ceci ne paraît pas douteux, on doit se trouver en présence de corps beaucoup plus complexes, de composés organiques, bien plutôt qu'en présence d'un composé minéral simple.

Nous dirons qu'un ou plusieurs métabolites toxiques doivent prendre naissance dans l'organisme des animaux parathyroïdés ; les faits de toxicité du sérum ne sont pas à proprement parler des arguments probants, nous avons longuement insisté sur ce point, mais d'autres résultats permettent notre affirmation. Comment en effet s'expliquer l'arrêt des troubles tétaniques chez des animaux injectés de grande quantité d'eau physiologique (JOSEPH et MELT-

(1) MUIRHEAD et ABEL. — *Archiv. für exp. Pathol. und Pharmakol.*, 1892, XXXI, p. 15.

(2) ELLINGER. — *Oppenheimer's Handbuch der Biochemie des Menschen und der Thiere.*, juin 1910, III, p. 569.

ZER) (1); le chlorure de sodium ne modifie pas l'excitabilité des nerfs moteurs, l'action du liquide transfusé ne saurait donc être que mécanique et elle peut s'expliquer soit par la dilution de la substance toxique circulante, soit par une excitation de la diurèse, peut-être les deux phénomènes interviennent-ils à la fois (MAC CALLUM et VÖGTLIN).

LA CRÉATINE EST-ELLE

LE MÉTABOLITE TOXIQUE, TÉTANISANT ?

Nous avons déjà constaté, plusieurs fois, qu'après l'ablation complète des parathyroïdes, on observe une augmentation constante et progressive de l'azote urinaire. Pour les uns cette augmentation se ferait immédiatement après l'intervention, pour d'autres dont I. GREENWALD (1911) cette augmentation n'est réelle qu'après l'apparition de la tétanie; pour certains l' NH^3 est responsable de cette surexcrétion azotée, pour GREENWALD, ALBERTONI, l' NH^3 n'intervient pas ou très peu; selon GREENWALD l'augmentation de N total est corollaire de la surproduction de créatine et de bases puriques, la créatinine n'augmentant pas ou seulement très peu; en même temps, le taux de l'urée est diminué comme l'ont remarqué tous les bio-chimistes qui se sont intéressés à la tétanie parathyréoprive.

L'augmentation de créatine dans l'état tétanique n'a rien qui puisse nous surprendre si l'on admet avec PETTENKOFFER que la formation de cette substance est liée au travail musculaire; or, aucun état, mieux que l'état de tétanie n'est capable de faire subir à l'organisme une perte rapide de protéines musculaires.

Les résultats chimiques de GREENWALD semblent donner crédit à l'opinion de HOLMES ROWE (2) qui, rappelant les expériences de LANDOIS (3) sur la tétanie produite par l'application de créatine sur la zone motrice de l'écorce cérébrale, admet que la tétanie humaine, liée à une insuffisance parathyroïdienne est peut-être due à une substance azotée « qui pourrait être la créatine »; mais comme la créatine est un composé se formant en conditions normales, ROWE admet encore, logiquement, qu'elle serait transformée en un com-

(1) D.-R. JOSEPH et S.-J. MELTZER. — *The Journal of Pharmacol. and exp. Ther.*, vol. II, mars 1911, n°4, p. 361.

(2) HOLMES ROWE. — *Amer. Journal of Physiol.*, XXXI, n° 3, 1912.

(3) LANDOIS. — *Deutsch. Med. Woch.*, 1887, XIII, p. 685.

posé inoffensif par les parathyroïdes ; nous voyons ici reparaître la théorie de l'action désintoxiquante des parathyroïdes ; la créatine représenterait alors la toxine métabolique qui, d'après les idées de LUSENA serait normalement détruite par les parathyroïdes.

Il est absolument impossible d'admettre cette hypothèse entortillée d'autres hypothèses. Les expériences de LANDOIS ne constituent pas une base suffisante pour l'asseoir solidement ; en effet, LANDOIS stimulait l'écorce cérébrale *par application directe de créatine, en poudre* ; lorsqu'on fait usage de créatine en solution, l'action stimulante ne survient qu'après un temps très long, il est tout à fait invraisemblable, comme l'a justement fait remarquer FRONTALI (1) « que la créatine puisse s'accumuler en concentration pareille dans le sang, même après la parathyroïdectomie ».

On pourrait également faire aux expériences de GREENWALD des objections techniques, nous passerons sur ce point ; mais, nous ne pouvons omettre de signaler que GREENWALD n'a pas dosé l'excrétion de créatine-créatinine chez des animaux à jeun, ses expériences manquent donc de témoins. Les témoins étaient d'autant plus nécessaires que CATHCART (2), BENEDICT et DIEFENDORFF (3) ont découvert l'apparition de remarquables quantités de créatine dans l'urine de l'Homme à jeun de 48 heures ; DORNER (4) a vu la même chose chez le Lapin à jeun ; FRONTALI qui a repris les recherches de GREENWALD, vient d'en donner confirmation. FRONTALI qui n'a pas oublié les témoins a vu que chez les Chiens à jeun l'élimination de la créatine se montre après quatre à douze jours et se maintient entre des limites restreintes, l'élimination de la créatinine restant constante ; chez les chiens opérés de thyro-parathyroïdectomie, l'élimination de créatine apparaît de bonne heure et toujours avant que les animaux aient refusé leur nourriture, l'objection tirée de l'état d'inanition tombe donc.

En résumé, il paraît établi que la créatinine est constante dans la thyroïdectomie totale ; il faudrait s'assurer de cette constance dans la parathyroïdectomie pure avant de rien conclure sur le rôle de cette substance comme métabolite tétanisant possible, sinon probable ; de plus la créatinurie ne s'accompagnant pas de créatinémie (FRONTALI) l'hypothèse de ROWE reste intéressante en soi, sans plus.

Conclusion. — Aucune des théories actuellement émises pour

(1) FRONTALI. — *Arch. Int. Physiol.*, vol. XIII, 1913, f. IV, p. 431.

(2) CATHCART. — *Journal of Physiol.*, XXXV, 1907, p. 500.

(3) BENEDICT et DIEFENDORFF. — *Amer. Journal of Physiol.*, XVIII, 1907, p. 362.

(4) DORNER. — *Zeitsch. f. Physiol. Ch.*, LII, 1907, p. 225.

expliquer la tétanie parathyréoprive ne supporte une critique sérieuse. L'hypothèse la plus vraisemblable reste celle qui considère la tétanie comme liée à un ou plusieurs poisons métaboliques, mais ce ou ces poisons restent à trouver. Nous pouvons encore penser qu'un état tétanique n'est pas obligatoirement conditionné par la présence d'un agent tétanisant ; la tétanie pouvant être la conséquence d'un trouble dans l'équilibre salin des cellules nerveuses, ce dernier pouvant être dû, comme le pense COOKE (1) à l'altération des processus catalytiques de l'organisme, dont la résultante est l'augmentation des facteurs acides ; plus brièvement : l'*acidose parathyréoprive*.

(1) COOKE. — *The Journal of exp. Med.*, 1910, p. 58.



CHAPITRE VII

Modifications du Métabolisme et altérations des organes dans l'Insuffisance parathyroïdienne

I° L'ACIDOSE PARATHYRÉOPRIVE

Les recherches sur les principes toxiques contenus dans le sang ou éliminés par les urines des animaux en tétanie parathyréoprive, n'ont actuellement donné, nous venons de le voir, aucun résultat satisfaisant ; la genèse des phénomènes convulsifs reste toujours aussi obscure et sa découverte apparaît à beaucoup comme illusoire. Pourtant ces recherches ne sont pas restées négatives, elles nous ont renseigné sur les modifications profondes du métabolisme des animaux tétaniques, et, à défaut de meilleur résultat, elles nous permettent de les faire rentrer, en bloc, sous une rubrique pathologique générale, celle d'acidose ; tous les phénomènes secondaires de l'insuffisance parathyroïdienne sont des accidents d'intoxication acide, des accidents d'acidose. Le terme d'*acidose*, dont on joue beaucoup en pathogénie depuis quelque temps, est employé en clinique pour désigner un syndrome tout à fait spécial caractérisé par des signes cliniques bien définis, entre autres par la présence dans le sang et l'urine de corps acétoniques.

L'étude du métabolisme des animaux parathyréoprives, permet-il de dire que ces animaux sont en état d'acidose ?

L'augmentation de l'excrétion urinaire de l'N ammoniacal, celle des sels de calcium, l'augmentation de l'azote urinaire total, l'action thérapeutique des sels de calcium, l'augmentation si considérable de la créatine dans l'urine, la diminution du pourcentage de l'urée

dans ce liquide, sont déjà des arguments qui permettent de conclure à une intoxication acide probable ; ces faits ressortent du bouleversement du métabolisme de l'azote, nous les avons étudiés à leur place dans les précédents chapitres.

L'étude du métabolisme des hydrates de carbone nous permettra d'ajouter à ces premiers faits d'autres faits plus convaincants.

MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE.

Nous l'avons vu précédemment, l'insuffisance parathyroïdienne est caractérisée avant même l'éclosion des accidents tétaniques par une augmentation de la créatine urinaire. Il est d'un grand intérêt de rapprocher cette créatinurie de l'insuffisance parathyroïdienne, des observations de CATHCART (1), LAFAYETTE-MENDEL et ROSE (2) qui, chez le Lapin à jeun trouvent que la créatine éliminée pendant le jeûne disparaît dès qu'on administre une alimentation riche en hydrates de carbone ; pour MENDEL et ROSE le manque d'hydrates de carbone utilisables paraît être le facteur principal de l'apparition de la créatine dans les urines des animaux à jeun. Peut-on penser que dans l'insuffisance parathyroïdienne il y ait déficit d'hydrates de carbone utilisables ? Je n'ai pas eu connaissance de travaux sur la teneur en glycogène du foie et des muscles des animaux tétaniques, mais, d'après ce que nous savons de la rapidité de destruction du glycogène dans les intoxications par les agents convulsivants, la strychnine par exemple, on peut admettre, selon toutes probabilités, que l'organisme de l'animal parathyroéoprié est en déficit d'hydrates de carbone. Ce déficit d'hydrates de carbone pouvant au surplus, à défaut des convulsions qui peuvent faire défaut, être occasionné par un mauvais fonctionnement de la cellule hépatique, toujours profondément lésée, comme nous le verrons ultérieurement. Or, en pathologie humaine, on trouve de la créatinurie dans le carcinome du foie (MELLANBY) et d'une façon plus générale dans la cachexie carcinomateuse ; on en trouve dans l'urine des animaux intoxiqués par des poisons de la cellule hépatique ; hydrazine, chloroforme, phosphore (UNDERHILL et ROSE) ; on a trouvé de la créatine dans les cas de diabète sucré (ROSS TAYLOR, cité par FRONTALI), etc. ; dans ces différents cas l'impossibilité d'utiliser le glucose et la créatinurie paraissent donc toutes deux corollaires de la lésion hépatique, le second phénomène

(1) CATHCART. — *Journal of Physiol.*, XXXIX, 1909, p. 311.

(2) LA FAYETTE-MENDEL et ROSE. — *Journal of Biol. Ch.*, X, 1911, n° 3.

étant au surplus conditionné par le premier, lequel seul résulte directement du trouble cellulaire. Peut-on, dans l'étude du métabolisme des hydrates de carbone des animaux parathyréoprivés trouver matière à rapprochement avec les exemples cités ? Tout d'abord l'expérience a montré que, dans un très grand nombre de cas, les chiens thyro-parathyroïdectomisés éliminent du glucose en quantité notable. Ceci résulte-t-il d'une insuffisance glycogénique ou d'une insuffisance glycolytique ? L'anatomie pathologique apporte des documents nous permettant de penser qu'il s'agit vraiment d'une insuffisance glycogénique; mais, d'autre part, quand on fait état des recherches bio-chimiques sur le sujet, il faut alors convenir que la preuve de l'insuffisance glycogénique des chiens thyro-parathyroïdectomisés n'est pas faite. Pour résoudre le problème TADASU SAIKI et UNDERHILL (1) firent l'expérience suivante : un chien de 10^k 200 est mis à jeun pendant huit jours; après ce temps on l'opère de thyro-parathyroïdectomie totale; les deux jours suivants on lui injecte 40 grammes de glucose par voie sous-cutanée; on sacrifie ensuite l'animal et la teneur de son foie en glycogène est faite. L'urine contenait 1 gr, 6 de glycose, le foie pesait 261 grammes et renfermait 0 gr. 43 de glycogène; un animal de contrôle ayant subi la même période d'inanition et la même épreuve de glycosurie renfermait dans son foie (270 grammes) 0 gr. 64 de glycogène. La différence trouvée 0 gr. 21 en faveur du témoin n'est pas assez élevée pour conclure à une diminution du pouvoir glycolytique qui serait responsable de la glycosurie parathyroïdienne. Pour UNDERHILL et son collaborateur cette conclusion est en harmonie avec les observations de MAGNUS-LÉVY (2) sur le quotient respiratoire des myxœdémateux et des basedowiens; abaissé chez les premiers il est élevé chez les seconds ainsi qu'après absorption de préparations thyroïdiennes.

Nous retiendrons de ces recherches un fait certain : la *glycosurie parathyréoprive*. Pour la démonstration de l'état d'acidose des animaux parathyroïdés d'autres résultats bio-chimiques nous sont offerts.

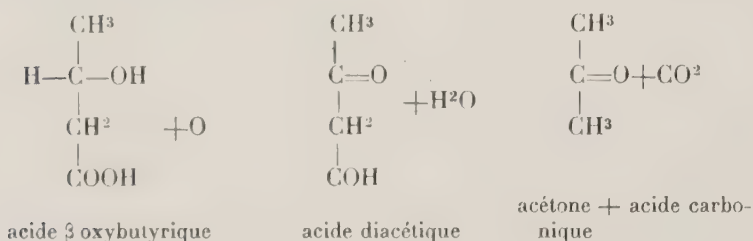
MAC CALLUM, COOKE, ont noté la présence d'*acide lactique* dans l'urine des Chiens opérés de thyro-parathyroïdectomie totale; UNDERHILL et SAIKI (1908) dans le tableau VI de leur mémoire (*l.c.*), tableau se rapportant à la composition de l'urine après thyroïdec-

(1) TADASU SAIKI et UNDERHILL. — *The Journal of Biol. Ch.*, vol. V, oct. 1908, nos 2 et 3, p. 225.

(2) MAGNUS-LÉVY. — *Zeitsch. f. Klin. Med.*, XXXIII, 1897, p. 269 et LX, 1906, p. 177.

tomie complète et injection sous-cutanée de glucose signalent (Chien n° 3, 7 nov.) que : « l'urine contient de l'albumine et donne une forte réaction avec les réactifs de l'acide diacétique. » Dans le tableau concernant l'analyse de l'urine d'un Chien opéré de la même façon (Chien n° 1) il est noté que, dès le premier jour, on observe une réaction très nette des tests pour l'acide diacétique (Réaction de GERHARDT); dans le tableau III (Chien n° 3) l'urine donne les réactions de l'acide diacétique dès le lendemain de l'opération, jusqu'à la mort.

Il n'est pas inutile de rappeler que l'acide acétylacétique est un composé acétogène au premier chef ; nous pouvons représenter ceci selon la suite bien connue :



Résumons maintenant les faits.

L'étude du métabolisme de l'azote a montré : augmentation de l'N urinaire total, coïncidant avec une augmentation de l'N ammoniacal et de la créatine ; diminution du taux de l'urée.

L'étude du métabolisme des hydrates de carbone a montré : glycosurie presque constante, diminution du pouvoir glycolytique, diminution probable du pouvoir glycogénique.

La recherche des composés acétogènes a montré : présence constante de l'acide acétylacétique dans l'urine.

L'analyse des cendres des extraits urinaires a montré : élimination exagérée du calcium, du magnésium, du soufre (sous forme de soufre minéral et soufre neutre, GREENWALD).

Les caractères de ce métabolisme sont donc : déminéralisation active, ammoniurie, créatinurie, glycosurie, insuffisance hépatique, présence de corps acétogènes dans l'urine ; *ce sont bien là tous les caractères de l'acidose*. L'acidose est donc, comme le dit L. MOREL, l'aboutissant fatal de la parathyroïdectomie ; elle existe avec ou sans tétanie : « Les facteurs qui entravent ou favorisent l'acidose précipitent ou ralentissent l'évolution de l'état parathyroéoprive vers le terme fatal ».

La mise en valeur des résultats obtenus par l'étude du métabolisme intermédiaire ne saurait nous donner une idée de la cause même de la tétanie parathyréoprive, mais elle nous éclaire vivement sur la fonction probable des glandes parathyroïdes.

L'insuffisance des hypothèses sur le rôle antitoxique des glandes apparaît d'une façon éclatante, ce rôle antitoxique est peut-être réel, mais la fonction des glandes parathyroïdes ne saurait être aussi restreinte. Leur action est de beaucoup plus grande portée, elle s'exerce sur le métabolisme intermédiaire qu'elles contrôlent et sur les actes cellulaires intimes des glandes hépatique, rénale et vraisemblablement pancréatique dont elles maintiennent la synergie.

En concluant cet aperçu sur le métabolisme intermédiaire des animaux parathyréoprivés, nous signalerons les documents apportés récemment par GREENWALD sur l'excrétion du Cl et sur celle du Ph dans la tétanie expérimentale.

L'EXCRÉTION DU CHLORE ET DU PHOSPHORE DANS L'INSUFFISANCE PARATHYROÏDIENNE

D'une façon assez habituelle on a signalé la rétention des *chlorures* dans l'état parathyréoprive. En 1911 GREENWALD attire l'attention sur la rétention des *phosphates* ; cette rétention de Ph est très prononcée puisque dans six expériences l'excrétion des phosphates urinaires tombe de 100 à 50 p. 100 dans certains cas et n'est pas inférieure à 8 p. 100 dans les cas les moins prononcés. Cette diminution des phosphates urinaires ne s'accompagne pas d'une excrétion compensatrice du phosphore organique ; elle n'est pas occasionnée par l'anesthésie à laquelle les animaux ont été soumis, l'administration d'éther, prolongée pendant une heure, n'a pas d'influence sur l'élimination des phosphates ; cette rétention se vérifie dans les quarante-huit heures qui suivent l'intervention ; quand la tétanie apparaît on assiste à une véritable décharge de phosphore.

Le tableau ci-dessous, emprunté à GREENWALD (Tab. IX, l. c. p. 127) apporte les documents numériques justificatifs :

La rétention observée dans l'urine n'est pas compensée par une excrétion fécale plus abondante.

Excrétion du Ph. dans l'urine

(Tabl. IX, 2^{me} partie, l. c., p. 127)

		Jours après l'opération.								
i	Jour de l'opération	Tétanie débute								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
gm	gm	gm	gm	gm	gm	gm	gm	gm	gm	gm
0.175	0.110	0.086	0.185	0.184						
0.194	0.092	0.123	0.036							
0.335	0.241	0.060								
0.334	0.248	0.059								
0.173	0.145	0.145	0.186	0.238	0.310	0.348	0.381	0.189	0.202	0.191
0.187	0.014	0.014	"	0.224	0.348	0.393	0.422	0.190	0.211	0.213
0.270	0.028	0.026	0.052	0.230	0.196					
0.270	0.029	0.028	0.064	0.254	0.210					
0.301	0.098	0.058								
0.303	0.110	0.066								

La rétention du phosphore constitue-t-elle un désordre primaire du métabolisme ou bien est-elle secondaire à la rétention du sodium, ou du potassium, ou de ces deux métaux ? Des résultats de GREENWALD (1) il est permis de conclure que la rétention du phosphore est primaire. Dans aucun cas on n'observe une indication de rétention du sodium ou du potassium précédant celle du phosphore ; dans trois cas la rétention du phosphore apparaît avant que soit affecté le Na ou le K ; dans deux autres cas enfin la rétention du Ph, du K, du Na était accomplie le jour même de l'opération. La signification de ces résultats n'est pas très claire ; il est possible qu'après parathyroïdectomie le rapport entre les concentrations de Ca, de Na et de K dans les liquides organiques soit altéré non pas tant par suite d'une perte excessive de Ca que par rétention de K et de Na.

Voici un exemple très démonstratif de la rétention du Ph, K, Na et aussi du Cl après parathyroïdectomie. Ce tableau est emprunté à GREENWALD (l. c.).

(1) GREENWALD. — *The Journal of Biol. Ch.*, mai 1913, n° 4, p. 363 et p. 369.

Chien 209

(Tabl. II, l. c., 1913, p. 365.)

<i>1912</i>	<i>Volume</i>	Poids spécifique	<i>N</i>	<i>Chlo- rures</i>	<i>Phos- phates</i>	<i>K</i>	<i>Na</i>
<i>Mois</i>	<i>cc.</i>		<i>gr.</i>	<i>mgm Cl</i>	<i>mgm P.</i>	<i>mgm</i>	<i>mgm</i>
février 27	600	1.016	7.567	605	651	1.027	370
» 29	400	1.018	6.760	173	493	697	28
Mars							
Opération 1	430	1.017	6.578	163	437	627	59
2	200	1.031	5.675	29	11	618	8
3	420	1.014	5.858	102	14	278	28

Le phosphore ainsi retenu se trouve dans le sang et le sérum, en majeure partie sous forme minérale.

D'une façon générale, les symptômes pathologiques conduisant à la mort des animaux parathyroéoprives s'accompagnent de graves lésions de tous les tissus en général.

Deux organes sont particulièrement lésés, ce sont le foie et les reins.

2° LÉSIONS DES ORGANES DANS LA PARATHYROÏDECTOMIE

FOIE

Les lésions du *foie* ont fait l'objet d'une minutieuse étude de MOREL et RATHERY (1). L'existence de lésions hépatiques n'était pas généralement admise jusqu'aux recherches de ces dernières années.

Toutefois, sans en reconnaître l'importance, quelques auteurs les ont signalées : SANUIRICO et CANALIS (1884) ont vu de la congestion hépatique (1888), de même ROGOWITSCH (1891), etc.

D'autres : ALQUIER et THEUVENY (1907), DELITALA (1908); HARVIER (1909) ont observé des lésions de dégénérescence graisseuse.

(1) MOREL et RATHERY. — *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1912, p. 901.

Mlle C. JACOBSON, par contre, ne remarque pas de lésions hépatiques très marquées dans le foie de trois Chiens et d'un Renard examinés, au point de vue histologique, par WELLS.

De leurs recherches MOREL et RATHERY ont conclu que consécutivement à la parathyroïdectomie, le foie des chiens est toujours lésé ; les lésions hépatiques sont constantes ; l'intensité des lésions observées n'est pas en rapport avec le temps qui s'est écoulé depuis l'opération ; mais, au contraire, avec l'intensité et la rapidité de l'évolution des accidents ; l'intensité des lésions n'étant pas en rapport avec l'adjonction à la parathyroïdectomie totale d'une thyroïdectomie partielle. Pour MOREL et RATHERY les modifications décelées sur le foie du chien parathyréoprivé sont :

a) Les hémorragies, inconstantes et peu intenses ;

b) La dégénérescence graisseuse, inconstante ;

c) Les lésions cytologiques fines, qui avaient échappé aux précédents expérimentateurs sont au contraire constantes. Ces lésions consistent en *homogénéisation* de la cellule hépatique en îlots coexistant souvent, mais non toujours avec des hémorragies ; dans un cas seulement il y avait de la cytolyse. Parmi les *altérations fines* il faut signaler : modifications du nombre et de la forme des granulations fuchsinophiles ; fragmentation du protoplasma vert (coloration de Galeotti) qui devient granuleux, présence fréquente de gros amas verdâtres de nature inconnue, bourrant les cellules. Ces lésions qui sont constantes chez les Chiens en état d'acidose parathyréoprive, sont très marquées et tout à fait analogues sur le foie de deux Chiens ayant subi une injection intra-veineuse non mortelle de carbonate d'ammonium.

Contrairement à MOREL et RATHERY, DELITALA (1) refuse toute importance au foie dans le développement du syndrome parathyréoprive.

REIN

Les recherches d'un grand nombre d'auteurs : HARLEY, ALBERTONI et TIZZONI, GLEY, CADÉAC et GUINARD, VERSTRAETEN et VANDERLINDEN, MOUSSU, LAULANIÉ, BLUM, JEANDELIZE, MANCA et CORONEDI, MASSAGLIA ont montré qu'il existe un rapport fonctionnel entre le rein et l'appareil thyro-parathyroïdien ; en effet, quand la symptomatologie thyro-parathyréoprive s'est

(1) DELITALA. — *Lo Sperimentale.*, LVI, fasc. IV, 1907, et *Arch. Ital. de Biol.*, 1908, p. 109.

établie, il y a albuminurie. MASSAGLIA (1) a défini par ses recherches les relations entre cette albuminurie et les groupes glandulaires : thyroïdes et parathyroïdes. Ce sont bien ces dernières dont l'ablation détermine l'albuminurie, chez les myxoédémateux en effet, il n'y a pour ainsi dire jamais d'albumine dans les urines. L'albuminurie rencontrée après thyro-parathyroïdectomie est bien de nature parathyroïdienne et non thyroïdienne. Les recherches histologiques ont d'ailleurs établi la constance de graves lésions rénales dans l'insuffisance parathyroïdienne. Pour CAPOBIANCO et MAZZOTTI (2), il existe de graves lésions parenchymateuses, des hémorragies, des lésions tubulaires, dans l'urine on trouve des cylindres et des tubes. CORONEDI (3) qui a particulièrement étudié l'insuffisance rénale consécutive à l'ablation de l'appareil thyro-parathyroïdien (T. P. totale) estime que le rein est un des principaux substratums sur lesquels s'exerce l'action propre de la sécrétion interne des thyroïdes et des parathyroïdes ; CORONEDI a conclu de ses expériences :

a) Quand les phénomènes morbides thyro-parathyroïdopriques sont en plein développement, l'examen histologique du rein démontre qu'il est régulièrement malade ;

b) On peut déjà rencontrer clairement des altérations rénales alors même que l'animal succombe ou qu'il est sacrifié au moment où commencent à se manifester les phénomènes morbides caractéristiques ;

c) Dans un sens large on observe que, plus le cours de la maladie est grave et aigu, plus les altérations du rein apparaissent graves et aiguës.

Il existerait un rapport physiologique entre les fonctions thyro-parathyroïdienne et rénale. La sécrétion interne thyro-parathyroïdienne serait un diurétique que CORONEDI se représente comme étant la cause de la stimulation normale du rein, destinée à tenir toujours en éveil l'activité sécrétrice de celui-ci et presque à l'adapter aux besoins de l'économie. Réciproquement, les substances qui, au moyen de la fonction rénale, sont normalement éliminées, représentent la stimulation physiologique de la fonction thyro-parathyroïdienne (TIBERTI). Ainsi ce n'est pas seulement un rapport physiologique qui existe entre le rein et l'appareil thyroïdien, mais une réciprocité.

(1) MASSAGLIA. — *Arch. Ital. de Biol.*, vol. I., p. 367.

(2) CAPOBIANCO et MAZZOTTI. — *Giornale internazionale delle Scienze mediche.*, vol. XXI, 1899.

(3) CORONEDI. — *Arch. Ital. de Biol.*, 1908, p. 39.

SYSTÈME NERVEUX

Les études d'anatomo-pathologie après thyro-parathyroïdectomie ont été particulièrement orientées, à leur début, sur les organes nerveux, centres et nerfs. Les premières recherches ont été faites sur des animaux thyro-parathyroïdectomisés, très peu ont trait à des animaux ayant subi une parathyroïdectomie pure. D'une façon générale on ne signale dans l'un et l'autre cas aucune lésion du *cervelet* ni de la *protubérance* ; sur le cerveau on a signalé de l'anémie (SANUIRICO et CANALIS, FÜHR), de l'hyperhémie de l'écorce (LUPO, ROGOWITSCH, TRAINA) ou des méninges (ROSENBLATT), de l'œdème des substances blanche et grise (SANUIRICO et CANALIS 1884, ROSENBLATT 1895), de l'infiltration leucocytaire (ALBERTONI et TIZZONI, ROGOWITSCH), de la destruction (ALBERTONI et TIZZONI), de la vacuolisation et du gonflement troubles (ROGOWITSCH, LANGHANS et KOPP 1982), de l'atrophie (CAPOBIANCO) des cellules nerveuses ; des hémorragies.

On a vu de l'atrophie des cellules de l'écorce grise au niveau du centre moteur du train postérieur (LÆWENTHAL) de la dégénérescence autour des noyaux du VII, du X, du XII et du centre respiratoire.

RUSSEL (1) qui a observé le cerveau de Chiens opérés de parathyroïdectomie pure a vu des lésions de chromatolyse totale avec déplacement du noyau à la périphérie, lorsque la tétanie dure longtemps. Les cellules pyramidales sont altérées, elles sont contractées uniformément et fortement colorées. Autour des cellules nerveuses on observe une prolifération des cellules de la névroglie.

BABONNEIX et HARVIER (2) ont donné la description suivante de l'encéphale d'un lapin, mort de tétanie aiguë après ablation des deux parathyroïdes externes et d'un lobe thyroïdien. « L'examen des fragments du cerveau, du cervelet, de la protubérance, du bulbe, inclus à la celloïdine et colorés par les méthodes habituelles hématéine-éosine, VAN GIESON, NISSL, WEIGERT-PAL », montre :

Sur la très grande majorité des coupes on constate l'existence de lésions vasculaires importantes. Les *vaisseaux de la pie-mère* sont le plus souvent simplement congestionnés, mais, en certains endroits, tant à la surface des circonvolutions que dans la profon-

(1) RUSSEL. — *John's Hopkins Hospital Bulletin.*, juin 1904, vol. XV, n° 159, p. 196.

(2) BABONNEIX et HARVIER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} mai 1909, p. 684.

deur des sillons, ils se sont rompus laissant échapper, dans les mailles de la pie-mère, des globules rouges, qui forment parfois de volumineux amas. Les *capillaires de l'écorce* et surtout ceux de la substance blanche sous-jacente sont bourrés d'hématies ; leurs gaines lymphatiques sont dilatées.

Les vaisseaux des plexus choroïdes présentent des altérations analogues : hyperémie allant jusqu'à la rupture ; mais l'épithélium de ces mêmes plexus est intact. D'ailleurs en aucun endroit on ne peut voir d'altérations franchement inflammatoires : il n'y a pas de nodules infectieux, les parois des vaisseaux ne sont pas infiltrées d'éléments jeunes. Ces lésions vasculaires s'étendent fort loin ; on retrouve un gros foyer hémorragique à contours irréguliers, à la superficie de la protubérance sur le cervelet, un petit foyer sous-piémérien, et quelques hématies éparses. »

Les *cellules nerveuses* ont gardé leur ordination normale, mais elles présentent de la chromatolyse diffuse, parfois oedémateuse, la zone nucléaire est nettement agrandie, on ne distingue plus le nucléole, le noyau est refoulé à la périphérie. Les prolongements sont les uns atrophiés, les autres oedémateux ; on trouve également de la neuronophagie plus ou moins accentuée.

C'est surtout au niveau des hémisphères cérébraux que ces lésions sont nettes ; sur la protubérance et le bulbe elles sont beaucoup moins accentuées. Les cellules de PURKINGE sont intactes ; il existe un peu partout de nombreux corps amylacés. La *névroglie* présente une légère prolifération ; les cellules du canal de l'épendyme sont intactes.

Les fibres à myéline ne présentent aucune altération.

Les mêmes lésions vasculaires et cellulaires se retrouvent dans la tétanie chronique du Lapin (6 octobre à 26 nov.), mais elles sont plus accentuées ; chez le Chat on fait des constatations analogues.

HARVIER et BABONNEIX concluent à la non-spécificité de ces lésions qui rappellent les altérations produites, au niveau du névraxe, par les intoxications et les infections les plus diverses.

L'examen histologique de la *moelle* n'a pas, à quelques-uns, montré de lésions évidentes (ALBERTONI et TIZZONI, ROSENBLATT) ; LANGHANS et KOPP, MASETTI, après thyro-parathyroïdectomie totale, VASSALE et DONAGGIO (1897) après parathyroïdectomie pure observent de la dégénérescence systématisée des faisceaux pyramidaux croisés et des cordons postérieurs, surtout du faisceau de GOLL ; reprenant ses recherches avec FRIEDMANN (1), VASSALE

(1) VASSALE et FRIEDMANN. — *Boll. della Soc. med. chir. di Modena.*, 1898.

étudie principalement les lésions des faisceaux pyramidaux, ce sont les plus importantes; elles consistent en dégénérescence primaire, atrophique, des fibres nerveuses; l'atrophie commence par la gaine et se continue par le cylindre-axe; ce sont là des lésions d'ordre toxique.

Les nerfs présentent de la destruction de la gaine myélinique et du cylindre-axe. PEPÈRE qui a étudié les lésions du *système sympathique* a noté des altérations cellulaires : vacuolisation, chromatolyse, condensation protoplasmique.

RATE

Les recherches touchant les altérations de la rate chez les animaux opérés de T. P. totale sont peu nombreuses. UGHETTI et MATTEI (1) ne trouvèrent aucune altération spéciale à mentionner; BENSEN (2) observe chez le lapin thyroïdectomisé une rate congestionnée, en même temps il constate la présence dans le sang d'une abondante quantité de pigment hématique; il ne parle ni de lésions interstitielles et vasculaires, ni d'altérations du parenchyme splénique. MASSENTI (3) qui a fait une étude particulière de la rate de chiens thyro-parathyroïdectomisés, mais conservés à l'état de survie par l'ingestion de graisses halogénées (méthode de CORONEDI) divise ses observations en deux groupes. Dans le premier les altérations conjonctives sont légères, le fait le plus caractéristique est la présence de grandes cellules contenant un ou plusieurs noyaux de forme diverse, des granulations éosinophiles et du pigment hématique; la pulpe splénique est normale. Dans le second il y a de la sclérose conjonctive; la sclérose peut être légère ou prendre de telles proportions qu'elle représente une forme de sclérose très avancée; ceci constitue une démonstration contre toute fonction vicariante de la rate relativement à l'appareil thyro-parathyroïdien.

(1) UGHETTI et MATTEI. — *Arch. per le Sc. med.*, vol. IX, n° 11, 1886.

(2) BENSEN W. — *Virchow's Arch.*, vol. CLXX, p. 229.

(3) MASSENTI. — *Arch. p. le Sc. med.*, 1905, f. V, 15 sept., et *Arch. Ital. de Biol.*, 1906, p. 223.

THYMUS

Les lésions histologiques du thymus après T. P. totale ont fait l'objet des recherches de PIGACHE et WORMS (1). Chez un Lapin ayant succombé 15 à 16 heures après la T. P., ils trouvent le thymus fortement congestionné ; l'examen des coupes montre à un faible grossissement, un organe peu altéré ; on distingue facilement les deux zones normales du lobule dont les dimensions et le contenu n'ont pas subi de modifications, leur aspect n'a pas varié, la zone médullaire est restée claire, la zone corticale foncée. Quand la survie est de plus longue durée les lésions sont prononcées ; les lobules thymiques, au lieu d'être contigus et arrondis, apparaissent de forme irrégulière, ils sont isolés les uns des autres ; les vaisseaux sont dilatés, quelques-uns n'ayant plus de raison d'être de par la déchéance du parenchyme, s'oblitérent. Les vestiges thymiques sont tous, en apparence, constitués par de la substance corticale, la substance médullaire n'est plus représentée que par du tissu lâche, parsemé de quelques vaisseaux, de rares fibrilles et de débris cellulaires.

GLANDES GÉNITALES

Chez le Chien après thyro-parathyroïdectomie partielle, ALQUIER et THEUVENY (2) ont signalé des lésions de l'ovaire et des testicules ; chez des animaux adultes, la spermatogenèse est moins active, les *testicules* sont en surcharge grasseuse, les animaux sont paresseux pour le coït, mais pourtant ils peuvent féconder des femelles rigoureusement isolées d'autres animaux ; la glande *interstitielle* n'est pas altérée. Les *ovaires*, les ovules et les corps jaunes ne paraissent guère influencés ni dans leur structure ni dans leur évolution. ALQUIER et THEUVENY n'ont pas pu retrouver les deux stades de maturité prématurée et simultanée, puis d'atrophie des follicules décrits par HOFMEISTER en 1894.

(1) PIGACHE et WORMS. — *Arch. anal. microscop.*, vol. XII, p. 289, 1910.

(2) ALQUIER et THEUVENY. — *C. R. Soc. Biol.*, 1908, vol. LXIV, p. 663, et 1909, vol. LXVI p. 217.

CHAPITRE VIII

Etat de quelques glandes à Sécrétion Interne après intervention sur l'appareil thyro-parathyroïdien

ASSOCIATION OU ANTAGONISMES FONCTIONNELS PROBABLES

Hypophyse

RAPPORTS DE L'HYPOPHYSE AVEC LA THYROÏDE

Le mérite d'avoir le premier étudié les rapports de la thyroïde avec l'hypophyse par la méthode expérimentale revient à Rogowitsch (1888). Cet auteur signale l'hypertrophie de cet organe après thyroïdectomie.

Rogowitsch opérait chez le Lapin; cherchant l'organe constant, capable par son activité de compenser la glande thyroïde il avait examiné l'hypophyse dont la « structure ressemble à celle de la thyroïde » (?). Il avait observé chez le Lapin l'hypertrophie de cette glande, avec formation exagérée de colloïde : cette modification cytologique de la substance colloïde est d'autant plus marquée que la survie est plus longue. « Au microscope les préparations, au lieu de demeurer homogènes, semblent percées de trous de différentes grosseurs, les cellules granuleuses ont entièrement disparu dans plusieurs points. Elles sont remplacées par des cellules offrant

l'aspect d'un corps creusé de vacuoles. » ROGOWITSCH conclut à un processus compensateur, nécessaire à la conservation de la vie, l'hypophyse étant « un organe complémentaire de la thyroïde. » STIEDA (1890) (1), TIZZONI et CENTINNI (2), HORSLEY (3) obtinrent des résultats analogues. GLEY (1891) donne des chiffres : chez le Lapin thyroïdectomisé il trouve des hypophyses pesant 0,05 à 0,10 au lieu du poids normal de 0^{gr},02; EISELSBERG (4) qui examine l'hypophyse chez le Chat thyroïdectomisé observe toujours de l'hypertrophie hypophysaire ; HOFMEISTER observa 6 lapins pendant 126 jours après thyroïdectomie pure ; l'augmentation du poids de l'hypophyse par comparaison avec des animaux témoins de même portée, était en moyenne de 0gr.01; à l'examen microscopique il note de l'hyperplasie du lobe antérieur ; cette modification se fait d'autant plus facilement qu'il s'agit de sujets plus jeunes dont les tissus sont en voie d'évolution.

Plus récemment DEGENER (5) a repris la question. Il a tout d'abord eu le soin de bien conditionner son expérience ; il a expérimenté sur des Lapins provenant de la même origine ; les sexes étaient séparés et les femelles n'entraient en expérience qu'après un mois d'observation qui permettait de dire que ces animaux n'étaient pas fécondées ; on sait que la grossesse provoque de l'hypertrophie de la pituitaire (LAUNOIS). Pour établir le rapport du poids de la glande au poids du corps, les intestins étaient séparés et lavés pour les débarrasser des aliments et des excréments qu'ils renfermaient. En opérant de cette manière, on voit que le poids de l'hypophyse est très variable chez le Lapin. Sur huit animaux normaux, le poids de la pituitaire était de 11 mg. 4 par kilogramme, la plus petite quantité était 0,0079 et la plus élevée 0,0176.

Chez les Lapins thyroïdectomisés la moyenne d'hypophyse par kilogramme d'animal est de 0,0176, la plus petite proportion étant 0,0093 et la plus grande 0,0316. D'une façon générale et sans avoir égard au temps de survie, on peut dire que le poids d'hypophyse chez les animaux thyroïdectomisés est 54 p. 100 plus élevé que celui des animaux de contrôle.

La relation qui existe entre la croissance de la glande et le temps compris depuis l'ablation de la thyroïde et la mort de l'animal n'est pas très nette; pourtant, d'après DEGENER il paraît possible de dire

(1) STIEDA. — *Ziegler's Beitrage.*, 1889-90, vol. XXXVII, p. 53.

(2) TIZZONI et CENTINNI. — *Archiv. per le sc. med.*, 1890, 3, vol. XI.

(3) HORSLEY. — *Internat. Beit. z. Wissench. med.*, Berlin, 1891.

(4) EISELSBERG. — *Verhand. der deutsch. Gesselsch. f. Chir.*, 1893, I, p. 82.

(5) DEGENER. — *Quart. Journal of exp. Physiol.*, vol. VI, 1913, n° 2, p. 111.

que l'hypertrophie glandulaire paraît proportionnelle au temps de survie.

Contre ces expériences positives, on peut citer les résultats négatifs de THAON (1) qui examina l'hypophyse d'un jeune béliar quarante jours après la thyroïdectomie ; THAON n'observa pas d'hypertrophie, mais il note une légère tendance à l'hyperplasie et quelques lésions cellulaires : vacuolisation du protoplasma et pigmentation des noyaux.

TRAINA (2) affirme de son côté n'avoir jamais constaté de modification dans l'hypophyse des sujets thyroïdectomisés ; contre cette conclusion on peut faire observer que cet expérimentateur fit ses observations dans un temps trop court (deux semaines) après l'opération.

En somme, l'hypertrophie de la pituitaire après l'ablation du corps thyroïde semble un fait constant. Cette hypertrophie est-elle une véritable suppléance ? Peut-on parler avec COMTE (3) « d'un rôle vicariant de l'hypophyse vis-à-vis de la thyroïde ? », la preuve manifeste de cette interprétation de l'hypertrophie de la pituitaire n'est pas donnée ; mais ce rôle est tout à fait vraisemblable. Les arguments d'ordre pathologique sont tout en sa faveur. Ainsi, SCHÖNEMANN (4) trouve à l'autopsie de 85 cas de goitre l'hypophyse hypertrophiée 84 fois ; au microscope il constate l'augmentation du nombre des cellules chromophiles ; mais il ne conclut pas à une hypertrophie compensatrice. PISENTI et VIOLA (5) trouvèrent chez une femme goitreuse l'hypophyse augmentée de volume et présentant dans son lobe antérieur de petites cavités remplies de colloïde. D'après PAULESCO (6), KOCHER enleva le corps thyroïde à un jeune homme de 19 ans, celui-ci mourut 6 ans après de cachexie strumiprive sans hyperplasie osseuse, l'hypophyse pesait 1 gr. 50 et présentait une augmentation des cellules chromophiles. BOYCE et BEALDES (7) rapportent les deux faits suivants. Une fillette de 9 ans dont le développement s'était arrêté à 12 mois et qui avait eu des crises convulsives présentait une absence totale de corps thyroïde et une hypertrophie de l'hypophyse. Une femme traitée de 42 ans à 49 ans pour myxœdème et démence, sans acromégalie, avait une atrophie du corps

(1) THAON. — *Thèse de Paris.*, 1907.

(2) TRAINA. — *Policlinico.*, vol. X, 1898.

(3) COMTE. — *Thèse de Lausanne.*, 1898.

(4) SCHÖNEMANN. — *Virchow's Archiv.*, 1892, p. 319.

(5) PISENTI et VIOLA. — *Lav. dell Inst. anat. pathol. del Univers. di Perugia.*, 2 mai 1892.

(6) PAULESCO. — *Journal de Med. Int.*, 1907.

(7) BOYCE et BEALDES. — *Journal of Pathol. and Bactériol.*, 1893.

thyroïde et une hypertrophie du lobe antérieur de la pituitaire,

COMTE a noté chez un enfant de 10 ans, crétin et myxœdémateux, le poids de la glande pituitaire, elle pesait 0 gr. 36 au lieu de 0 gr. 32 moyenne normale ; chez un autre enfant myxœdémateux sans hyperplasie osseuse, il note la transformation grasseuse de la glande thyroïde et l'hypertrophie de la pituitaire au double de son volume normal. Sur 109 hypophyses humaines étudiées, il constate un processus d'hypertrophie et d'hyperplasie de la pituitaire dans tous les cas de dégénérescence de la thyroïde. A l'autopsie d'un myxœdème clinique, VASSALE (1) note : corps thyroïde réduit et scléreux ; hypophyse volumineuse avec hyperplasie de la portion glandulaire. CALDERERA (2) fait une observation analogue, c'est celle d'un myxœdémateux de 42 ans dont la taille était de 1^m25, chez lequel la thyroïde était très réduite en volume, le parenchyme glandulaire était en grande partie remplacé par du tissu conjonctif, calcifié par endroits ; les parathyroïdes étaient normales ; l'hypophyse, doublée de volume présentait des cellules chromophiles en abondance, beaucoup de substance colloïde et une riche vascularisation.

CIMORONI (3) a fait l'étude histologique des hypophyses hypertrophiées après thyroïdectomie ; il a noté la présence de grosses cellules, de forme irrégulière, avec granulations volumineuses et nombreux vides, ordonnées d'une manière particulière comparativement aux cellules voisines et au tissu conjonctif du stroma ; ces éléments cellulaires seraient spécifiques de l'hypophyse chez les animaux (Chien, Lapin) privés de thyroïde ; elles n'apparaissent pas en effet dans l'hypertrophie hypophysaire qui suit la castration.

PÉPÈRE n'a pas admis complètement cette assertion de CIMORONI ; il voit dans les cellules spécifiques de celui-ci des éléments cyanophiles dont la présence est en rapport avec des états variés de l'organisme. Il estime comme probable que l'absence des thyroïdes provoque, dans la chromophilie complexe des cellules hypophysaires en général, une condition plus favorable à la phase sécrétoire plasmosomique (cyanophile) dans un plus grand nombre d'éléments glandulaires. Il homologue les éléments de CIMORONI à ceux décrits par ALQUIER (4), quand ce dernier mentionne des groupes de cellules à granulations basophiles dans l'hypophyse de ses chiens entièrement ou partiellement thyro-parathyroïdectomisés. HUNTER (5)

(1) VASSALE. — *Topog. Calderini. Regio. Nell'Emilia*, (1902).

(2) CALDERERA. — *Giorn. dell. R. Acc. d. Med. di. Torino*, juillet 1907.

(3) CIMORONI. — *Lo Sperimentale.*, LXI, 1901, fasc. I. p. 2.

(4) ALQUIER. — *Journal de Physiol. et de Pathol. gen.*, 1907, vol. IX, p. III.

(5) HUNTER. — *Quart. Journal of Exp. Physiology.*, 1908, p. 281.

a observé également de l'hypersécrétion colloïde par les cellules de la portion intermédiaire de l'hypophyse après thyroïdectomie.

Il serait intéressant de connaître les résultats de la contre-partie expérimentale de l'ablation thyroïdienne, à savoir : que devient la thyroïde après ablation de l'hypophyse ? Du point de vue expérimental aucune donnée sur ce point ne nous est connue. On sait d'ailleurs que l'hypophysectomie est toujours mortelle, quand l'ablation de la glande est totale, du moins cette opinion est celle d'ASCOLI et LEGNANI (1) qui ont vérifié par l'examen microscopique la région hypophysaire de tous leurs animaux ayant survécu à une ablation d'apparence totale de l'hypophyse. Mais nous avons un certain nombre d'observations cliniques dont les résultats sont dans le même sens que les exemples concernant l'hypophyse dans le myxœdème. Ces observations ont été faites dans des cas d'acromégalie et de gigantisme acromégalique.

Nous savons que l'acromégalie est une dystrophie due à « la diminution ou à l'abolition des fonctions de l'hypophyse » (MARIE et MARINESCO) ; d'autre part, dans le gigantisme il existe toujours une augmentation des dimensions de la selle turcique et on constate des lésions hypophysaires.

Il est donc de grand intérêt de rechercher les modifications du corps thyroïde observées dans ces deux maladies.

ROUSSELOT (2) a réuni dans sa thèse un certain nombre de cas éparpillés dans la littérature médicale ; nous rapportons les cas suivants cités par lui. HENROT (1877) trouve à l'autopsie d'un acromégalique la thyroïde augmentée de 4 à 5 fois son volume, l'hypophyse présentait une tumeur du volume d'un petit œuf de poule.

DALLEMAGNE (1895) à l'autopsie du géant Goliath trouve de la dégénérescence colloïde de la thyroïde et un sarcome hypophysaire.

CASELLI trouve à l'autopsie d'un géant une hypersécrétion colloïde du corps thyroïde.

BASSOE (1903) à l'autopsie du géant Wilkins trouve une thyroïde du poids de 122 grammes ; elle est uniformément augmentée de volume, luisante à la coupe ; à l'examen histologique on trouve une hypertrophie généralisée.

La région de la selle turcique était occupée par une tumeur, cette tumeur était un sarcome ostéoplastique avec œdème et dégénérescence mucoïde.

BALLET et LAIGNEL-LAVASTINE (1905) trouvent à l'autopsie d'une

(1) ASCOLI et LEGNANI. — *Bollet. del Soc. Med. chir. di Pavia.*, 1910, 1911. et 1912.

(2) ROUSSELOT. — *Thèse de Paris.*, 1909.

acromégalique de 70 ans une hypophysite parenchymateuse et de la cirrhose thyroïdienne hypertrophique.

PRESBEANU (1908) trouve à l'autopsie d'une acromégalique un corps thyroïde assez volumineux et l'hypophyse augmentée de volume ; les phénomènes d'hyperactivité de la thyroïde tendaient à la formation d'un goître colloïde.

Sur 56 autopsies d'acromégaliques et 36 examens de thyroïde, HINSDALE trouve 13 hypertrophies, 2 atrophies, 5 thyroïdes normales.

FURNIVAL (1907) sur 24 cas d'acromégalie avec examen des thyroïdes trouve : 17 hypertrophies dont 6 avec dégénérescence colloïde, 2 atrophies, 5 thyroïdes anormales.

Dans une observation de P.-E. LAUNOIS rapportée par ROUSSELOT on retrouve l'association d'une tumeur de l'hypophyse et d'un syndrome d'hyperfonctionnement (?) de la thyroïde (goître avec exophtalmie).

En résumé, nous avons vu l'ablation expérimentale de la thyroïde entraîner une hypertrophie constante de l'hypophyse ; l'expérimentation a montré aussi que l'ablation de l'hypophyse après thyroïdectomie aggrave les troubles sans en modifier la nature.

Cliniquement, dans les affections en rapport avec une insuffisance fonctionnelle de la thyroïde, l'hypertrophie de l'hypophyse est habituelle. Réciproquement, dans l'acromégalie et le gigantisme il est fréquent d'observer des modifications simultanées des deux glandes ; il est donc permis de conclure que l'hypophyse et la thyroïde sont des organes en corrélations fonctionnelles ; ceci ne veut pas dire qu'elles puissent exercer vis-à-vis l'une de l'autre une véritable compensation. En effet, chez l'Homme, l'hypertrophie de l'hypophyse n'empêche pas le myxœdème de se développer ; chez l'animal l'hypophysectomie est, plus ou moins tardivement, mortelle ; chez l'animal encore, l'ablation de la thyroïde seule est toujours suivie à délai plus ou moins bref de cachexie mortelle. L'hypertrophie de l'hypophyse serait donc uniquement le résultat d'un excès de travail de la glande, dans l'exercice de sa fonction antitoxique (CASELLI, VASSALE).

Aux documents ci-dessus nous ajouterons que l'on a voulu faire encore un rapprochement entre la thyroïde et l'hypophyse en tirant parti des résultats analytiques démontrant la présence d'iode dans l'hypophyse. GÉDÉON WELLS a en effet, dans son analyse de 14 hypophyses humaines décelé environ $0^{mm},0036$ d'iode pour chaque glande ; par contre la glande pituitaire de bœuf et celle du mouton ne renferment l'iode qu'à l'état de traces indosables. SIMPSON et HUNTER (1)

(1) SIMPSON et HUNTER. — *Proced. of the Soc. for exp. Biol. and Med.*, vol. VII, n° 1, p. 11.

ont recherché si l'hypophyse s'enrichissait en iode après la thyroïdectomie, leurs résultats furent négatifs ; l'argument chimique ne peut être accueilli en faveur d'une prétendue suppléance fonctionnelle des deux glandes et surtout en faveur de l'existence d'un couple physiologique thyro-hypophysaire, dont quelques-uns considèrent l'existence comme possible, sinon probable (1); cette possibilité s'appuyant surtout sur les données embryologiques.

RAPPORTS DE L'HYPOPHYSE AVEC LES PARATHYROÏDES

Une association fonctionnelle entre ces organes n'a pas encore été démontrée. On peut seulement citer une observation de OTT et SCOTT qui notent que la tétanie fait défaut chez de vieux chats totalement paraéthyrôidés. Pour eux l'hypertrophie de la pituitaire aurait sauvé ces animaux.

PÉPÈRE (1908) qui a étudié l'état de la glande pituitaire du Lapin après parathyroïdectomie partielle observe que cette glande est chaque fois augmentée de volume ; l'examen histologique démontre une chromophilie remarquable. Avec l'augmentation des cellules chromophiles, les produits des sécrétions cellulaires et l'affluence du sang dans les capillaires de la glande se trouvent augmentés. Dans les capillaires se trouvent de petites masses de substance sécrétée, d'aspect colloïde qui, çà et là, en des points différents de la glande, est aussi amassée dans de petites cavités d'aspect folliculaire ou dans de fins canaux intercellulaires.

Pour PÉPÈRE ces modifications de l'hypophyse ne sont pas l'indice d'une hyperactivité destinée à suppléer à l'insuffisance de la fonction parathyroïdienne ; il y voit plutôt l'effet de l'insuffisance de la fonction parathyroïdienne ; ce défaut de sécrétion est capable de provoquer des stimulations sur quelques éléments spéciaux. Cette hypothèse se renforce d'autres arguments ; les modifications hypophysaires, en effet, n'ont rien de spécifique si on les compare avec celles qui surviennent dans d'autres conditions (castration, décapulation, thyroïdectomie, etc.).

Les conclusions de PÉPÈRE sont en accord avec les faits observés par GUERRINI (2) qui, dans des intoxications expérimentales par

(1) GÉD. WELLS dans un travail plus récent (*The Journal of Biol. Ch.*, 1910, vol. VII, n° 4, p. 259) est revenu sur ses conclusions antérieures ; il n'a pas retrouvé d'iodure chez les malades non traités par l'iodure ou un composé iodé.

(2) GUERRINI. — *Lo Sperimentale.*, année LVIII, p. 837 et *Rivista di patologia nervosa e mentale.*, vol. IX, p. 513.

plusieurs poisons endogènes ou exogènes : toxine diphtérique, sérum d'anguille, ligature d'intestin, pilocarpine, nucléoprotéide d'hypophyse et de thyroïde provoque des phénomènes d'hypersécrétion pituitaire. Quand il s'agit d'intoxications chroniques on peut observer de l'hypertrophie et même de l'hyperplasie du parenchyme glandulaire ; GEMELLI (1) a fait des expériences semblables et obtenu des résultats analogues.

Il est donc possible que les phénomènes d'hypertrophie et d'hyperplasie observés dans l'insuffisance thyroïdienne et surtout dans l'insuffisance parathyroïdienne ne soient en définitive que la résultante de l'intoxication chronique dans le premier cas, aiguë ou chronique dans le second cas, dont l'organisme est le siège.

On a voulu voir des preuves de la corrélation fonctionnelle entre l'hypophyse et les parathyroïdes par les résultats obtenus dans la tétanie parathyréoprive, à la suite d'injections d'extraits hypophysaires. Cette médication paraît avoir donné des résultats entre les mains de ORT et SCOTT sur la tétanie parathyréoprive du Chat. L'hypophyse exercerait une action sédative, rapide, sur les convulsions et l'excitabilité périphérique. Nous avons nous-même observé la sédation de symptômes convulsifs chez le *Cynomolgus* après injection d'*Infundibuline* (POULENC) qui est une solution aqueuse de la substance basique hypertensive contenue dans le lobe postérieur de l'hypophyse ; mais ces résultats sont inconstants ; nous nous proposons d'ailleurs de revenir en détail sur ces faits, dans une autre publication.

Pancréas et Surrénales

Les recherches sur les corrélations possibles entre l'appareil thyro-parathyroïdien et le pancréas ont eu pour point de départ les études sur le métabolisme des animaux thyréoprives. On sait que les modifications des échanges après thyroïdectomie sont constantes et caractéristiques.

L'extirpation de la thyroïde, les parathyroïdes n'étant pas enlevées, détermine une réduction des échanges, une diminution de la transformation des protéiques. EPPINGER, FALTA et RUDINGER (2) montrèrent qu'à la suite de la thyroïdectomie pure, cette transfor-

(1) GEMELLI. — *Archivio di Fisiologia.*, t. III, 1906, p. 108.

(2) EPPINGER, FALTA et RUDINGER. — *Zeitsch. für Klin. med.*, LXVI p. 380.

mation d'albumine, chez l'animal à jeun, est égale aux deux tiers ou même à la moitié de ce qu'elle est chez l'animal sain, de même poids ; l'apport d'hydrates de carbone ne l'abaisse pas ou ne l'abaisse que très peu. PARI (1) observe également que chez des chiens privés de thyroïde l'action des hydrates de carbone sur la marche de la destruction des protéiques se fait sentir beaucoup moins vite ; d'autre part, après le jeûne, les hydrates de carbone ne perdent pas aussi vite leur action de ralentissement sur la destruction des protéiques.

La diminution dans la transformation des protéiques est liée à un défaut d'oxydation, à une insuffisance d'apport d'oxygène, à une sorte d'asphyxie conditionnée par l'ablation des thyroïdes ; ce point de vue ressort assez nettement des expériences de MANSFELD et MULLER qui montrent qu'une asphyxie localisée à la thyroïde, par compression de la carotide, retentit sur les échanges protéiques de la même façon qu'une asphyxie générale, déterminée par l'acide cyanhydrique par exemple. La thyroïde aurait donc une fonction très importante dans l'oxydation intra-organique, nous avons déjà étudié ce fait antérieurement.

EPPINGER, FALTA et RUDINGER montrent encore qu'après la thyroïdectomie pure il n'y a pas de glycosurie ; l'alimentation, même avec de fortes quantités de sucre, n'est pas suivie d'excrétion de glucose ; une injection d'adrénaline qui dans les conditions normales fait apparaître du sucre dans l'urine, ne détermine pas de glycosurie chez le chien thyroïdectomisé. La limite d'assimilation pour le sucre est donc plus élevée après thyroïdectomie. Au contraire, à la suite de la thyro-parathyroïdectomie l'adrénaline détermine de la glycosurie et augmente au surplus nettement la transformation des albuminoïdes. A la suite de la parathyroïdectomie partielle, l'introduction de grandes quantités de glucose dans l'organisme ne fait apparaître que peu de sucre dans l'urine ; l'extirpation de trois parathyroïdes produit un énorme abaissement de la limite d'assimilation pour le glucose, sans tétanie manifeste ; au bout de quelques semaines ce trouble est compensé, la transformation de l'albumine est normale. De ces faits on peut donc conclure en quelque sorte à un antagonisme des thyroïdes et des parathyroïdes, relativement à leur rôle dans l'utilisation des hydrates de carbone. Ceci suggère immédiatement qu'il doit y avoir un rapport entre ces glandes et le pancréas, dont selon l'hypothèse de LAGUESSE, généralement acceptée, la sécrétion interne tient sous sa dépendance

(1) PARI. — *Bioch. Zeitsch.*, XIII, 1908, p. 281.

l'équilibre hydro-carboné de l'organisme ; l'altération de cette sécrétion conditionnant plus particulièrement la glycémie et la glycosurie. Des expériences relatées brièvement ci-dessus il ressort que les parathyroïdes jouent un certain rôle dans les échanges hydrocarbonés ; ce rôle découle encore du fait que l'extirpation des parathyroïdes et du *pancréas* produit une glycosurie plus forte que celle du *pancréas* seul, et augmente au surplus énormément la désintégration protéique.

Les relations fonctionnelles du *pancréas* et de l'appareil thyroïdien paraissent également reposer sur des résultats histologiques. LORAND, LIGINI, FALTA et BERTELLI observent des signes d'hyperactivité dans la thyroïde après ablation du *pancréas* (LIGINI) et d'autre part une augmentation et une hypertrophie des îlots de LANGERHANS après thyroïdectomie (FALTA et BERTELLI).

Les conclusions de FALTA et de ses collaborateurs sur les corrélations du *pancréas* et de l'appareil thyroïdien viennent d'être appuyées par les recherches d'URECHIA et POPEIA (1) qui, appliquant à l'étude des glandes à sécrétion interne la méthode d'ABDERHALDEN pour la recherche des « Abwehrfermente », trouvèrent que le sérum des animaux ayant succombé à la tétanie expérimentale (T. P. totale) donne sur quatre expériences, quatre fois une réaction positive intense avec le *pancréas*, une réaction faible avec la surrénale, le foie donnait une réaction très faible trois fois, et nulle une fois. La constance et l'intensité de la réaction obtenue avec le *pancréas* vient à l'appui de ceux qui plaident pour un antagonisme entre la thyroïde et le *pancréas*.

Les résultats de FALTA n'ont pas été contrôlés, dans tous les cas. GREY et DE SANTELLE confirment le manque de glycosurie adrénalique chez le Chien thyroïdectomisé, PICK et PINELES (2) font la même confirmation pour la Chèvre jeune, mais chez le Lapin, l'extirpation de la glande thyroïde ne modifie ni le pouvoir diabétogène, ni le pouvoir diurétique de l'adrénaline, ni son action hypertensive.

Rappelons que dans une observation déjà ancienne, LORTAT-JACOB et SABAREANU (*C. R. Soc. Biol.*, 19 novembre 1904) avaient vu que, tandis que l'injection d'adrénaline dans les veines du Lapin provoque l'athérome artériel (JOSUÉ), on n'en constate aucune trace chez des Lapins préalablement thyroïdectomisés.

D'autre part UNDERHILL (3) constate que l'ablation des thyroïdes

(1) URECHIA et POPEIA. — *C. R. Soc. Biol.*, 20 nov. 1913, p. 591 (Réunion biologique de Bucharest).

(2) PICK et PINELES. — *Bioch. Zeitsch.*, 1908, vol. XII, p. 473.

(3) UNDERHILL. — *Zentralbl. für die ges. Physiol. und Pathol. d. Stoffwechsels*, N. F. IV, 1909, p. 641 et aussi : *The Amer. Journal of Physiol.*, 1909, vol. XXV, p. 66.

chez des Chiens, des Chats, des Lapins conservant au moins deux parathyroïdes ne préserve pas ces animaux de la glycosurie adrénalique, l'adrénaline déterminant de la glycosurie aussitôt que la dose injectée dépasse 1 milligramme. D'autre part la puissance d'assimilation de ces animaux pour le glucose n'est pas diminuée, car, aussi bien que les chiens normaux ils détruisaient complètement le glucose injecté par voie sous-cutanée à la dose de 5 grammes par kilogramme.

RITZMANN (1) ne se montre pas non plus, d'après les résultats de ses recherches, très favorable à la thèse de FALTA. Celle-ci pourtant, et particulièrement l'antagonisme entre le pancréas et la thyroïde, paraît assez intéressante pour provoquer d'autres recherches. En dehors des faits expérimentaux positifs, dont elle est née, on peut également ajouter quelques faits cliniques l'appuyant. C'est ainsi que dans le goitre exophtalmique, KRAUS, LUDWIG et CHVOSTEK ont signalé de la glycosurie spontanée. On a vu l'administration de petites quantités d'hydrates de carbone produire de la glycosurie alimentaire. Au contraire, dans le myxœdème, la glycosurie est très rare et HIRSCHL a vu que l'administration de 200 grammes et même 500 grammes de glucose n'était pas suivie de glycosurie alimentaire.

Les expériences de KING (2) sont également concluantes en faveur de cet antagonisme thyroïdien et pancréatique ; c'est ainsi que dans les recherches de KING la thyroïde exerce une influence retardante sur le mécanisme de la destruction du glucose dans l'organisme ; cette action inhibitrice persiste même après ébullition de la glande, ce qui prouve qu'il ne s'agit pas d'une action fermentaire ; ce rôle inhibiteur serait peut être rempli par l'iodothyline dont l'action retardante est même plus forte que celle de la glande elle-même ; cette action enfin est directe (il s'agit d'expériences *in vitro*).

En résumé les résultats de l'Ecole de Vienne (FALTA, RUDINGER, EPPINGER) peuvent être résumés brièvement comme il suit :

1° Après thyroïdectomie pure :

Pas de glycosurie alimentaire ;

Pas de glycosurie adrénalinique ; donc la limite d'assimilation pour le glucose reculée.

2° Après parathyroïdectomie partielle, mais étendue (ablation de trois parathyroïdes) ;

Glycosurie alimentaire ;

(1) RITZMANN. — *Munch. med. Woch.*, 1909.

(2) KING. — *The Journal of exp. Med.*, 1909, p. 665.

Glycosurie adrénalinique ;

Donc la limite d'assimilation pour le glucose est rapprochée. D'où il résulte non seulement un *antagonisme* entre le pancréas et la thyroïde, dans l'assimilation des hydrates de carbone, mais encore un *antagonisme* entre la thyroïde et les parathyroïdes, un antagonisme entre le *pancréas* et les surrénales ou plus généralement le *système chromaffine* et une association entre la *thyroïde* et le même *système chromaffine*. D'autres résultats expérimentaux concordent également à établir les corrélations fonctionnelles entre l'appareil thyro-parathyroïdien et le système chromaffine.

Sous la désignation de *Système chromaffine*, on comprend un certain nombre de formations anatomiques dont les cellules présentent la particularité de se colorer en brun marron par le bichromate de potasse ; ces cellules ont donc une affinité spéciale pour le sel chromique d'où le nom de « *chromaffine* » qui leur a été donné par KOHN, et celui de « *chromophile* » que leur avait donné STILLING antérieurement à KOHN ; dans le cas particulier, chromophile voulant dire : affinité pour les sels de chrome.

La cellule chromaffine est un élément particulier du système nerveux sympathique ; très répandue dans l'organisme, elle forme des amas cellulaires dans tout le territoire du grand sympathique ; ces amas peuvent être tantôt perdus au milieu des éléments nerveux, tantôt isolés sous forme de nodules plus ou moins indépendants, de *paraganglions* (KOHN). La substance médullaire des capsules surrénales de Mammifères ne serait qu'un paraganglion volumineux (1). Du point de vue physiologique PARHON et GOLSTEIN posent, en 1909, le problème de l'antagonisme entre les surrénales et les parathyroïdes ; ils fondent leur hypothèse sur l'asthénie déterminée par l'ablation des surrénales, l'exérèse des parathyroïdes déterminant au contraire de la tétanie.

Plus récemment, se fondant sur les désordres du système nerveux central et du système nerveux sympathique dans l'insuffisance parathyroïdienne expérimentale, GULEKE (2) se demande si les parathyroïdes et le système chromaffine, considérés comme organes de la régulation nerveuse sympathique, ne sont pas en relation fonctionnelle. Pratiquement, la question à résoudre est la suivante : la surrénalectomie modifie-t-elle l'évolution de la tétanie parathyréoprive ? Les résultats expérimentaux ne peuvent, *a priori*, n'être que

(1) Pour plus de détails sur les éléments chromaffines, voyez : L. LAUNOY, « Notes bibliographiques sur l'anatomie fine des capsules surrénales particulièrement en ce qui concerne la cellule chromaffine » ; *Biologie Médicale.*, 1905.

(2) GULEKE. — *Archiv. für Klin. chir.*, XCIV, 3, 1911.

médiocres ; on sait en effet que la double ablation des surrénales est suivie d'une mort rapide ; les conclusions ne peuvent reposer que sur le symptôme tétanie, lequel se développera ou ne se développera pas. Or, d'après GULEKE la surrénalectomie, pratiquée chez des animaux en état de tétanie parathyroéoprive, fait disparaître une heure ou deux après l'opération, les symptômes de tétanie ; malheureusement la disparition des symptômes tétaniques n'est que passagère.

De ses premières expériences, GULEKE conclut cependant que « nous pouvons admettre qu'il existe un antagonisme entre le fonctionnement des corps épithéliaux et celui de la capsule surrénale. Après l'extirpation des parathyroïdes, la tétanie apparaît ; elle disparaît après extirpation des surrénales ; ainsi la sécrétion surrénale semble donc la condition nécessaire à l'établissement du tonus sympathique normal ; et on est porté à supposer que le tonus sympathique est réglé par la capsule surrénale et par la parathyroïde ; mais tandis que l'adrénaline a un effet exciteur sur le sympathique, la parathyroïde a un effet dépresseur. » Enfin de quelques expériences dans lesquelles GULEKE constate que, après parathyroïdectomie pure, la tétanie survient plus vite qu'après thyro-parathyroïdectomie, il conclut que la thyroïde a comme la surrénale une action excito-sympathique.

En résumé, du point de vue de leur action sur le sympathique il existerait une association fonctionnelle entre les surrénales et les thyroïdes dont les actions sur le système nerveux sympathique s'ajoutent ; il existerait un antagonisme entre surrénales et parathyroïdes et, de même, un antagonisme entre thyroïdes et parathyroïdes.

Pour le moment, enregistrons ces théories sans leur attacher plus d'importance qu'il ne convient. Ce sont des hypothèses, dont la seule prétention ne peut être actuellement que de se poser en hypothèses de travail.

Disons simplement que déjà quelques faits s'élèvent contre la prétendue association fonctionnelle des surrénales et de la thyroïde, c'est ainsi que GLEY et QUINQUAUD (1) en injectant à dose modérée des extraits thyroïdiens, n'ont pas vu d'augmentation de l'adrénaline dans le sang des veines capsulaires ; à forte dose l'extrait thyroïdien a un faible effet sur cette sécrétion et l'augmentation que l'on peut constater n'est pas différente de celle qu'on observe après l'injection d'un extrait d'organe quelconque : foie, pancréas, testi-

(1) Nous reviendrons sur les travaux de FALTA et d'EDDINGER à propos du goître exophtalmique. (Voir p. 291.)

cules, reins ; l'extrait thyroïdien est même moins actif que l'extrait hépatique.

« Ces expériences déposent donc d'une part contre la théorie des rapports fonctionnels entre les glandes surrénales et la glande thyroïde, ou, plus exactement contre la thèse de l'action réciproque des produits de sécrétion de ces glandes » (1).

Elles s'opposent, au surplus, aux résultats d'I. OTT et J. SCOTT, dont les expériences comportent d'évidentes causes d'erreurs (2). Dans de nouvelles recherches, GLEY (3) montre encore que l'extrait surrénal des animaux éthyroïdés, Chiens ou Lapins, morts deux à trente-cinq jours après l'opération, est tout aussi actif, à en juger par son action cardio-vasculaire, que l'extrait surrénal normal. Quand on a affaire à des animaux devenus myxoédémateux à la suite de l'intervention, l'extrait surrénal est aussi actif que celui des animaux normaux ou un peu moins actif ; mais dans ce dernier cas, il s'agit d'animaux en déchéance organique générale sans qu'on puisse voir là un effet spécifique tenant à la suppression d'une interrelation fonctionnelle entre thyroïdes et surrénales.

La théorie de FALTA ne paraît guère résister au contrôle expérimental.

Ajoutons que dans son dernier mémoire (1913, *l. c.*), W. EDMOND conclut que la thyroïde s'oppose à l'assimilation du sucre, la parathyroïde favorise au contraire cette assimilation.

Rapports des Glandes génitales avec l'appareil thyro-parathyroïdien

THYROÏDE

On connaît depuis longtemps les congestions thyroïdiennes survenant chez les femmes à l'époque des règles.

Les travaux de FREUND en 1882, puis de LANGE (1893-1898), montrèrent que, chez la femme enceinte, une légère hypertrophie thyroïdienne est la règle.

FREUND établit que l'hypertrophie thyroïdienne au cours de

(1) GLEY et QUINQUAUD. — *Arch. Int. de Physiol.*, vol. XIV, f. 2, 31 janvier 1914, p. 152.

(2) J. OTT et J. SCOTT. — *The Journ. of Pharmacol. and exp. Therap.*, juillet 1912, III, p. 625.

(3) GLEY. — *Arch. Int. de Physiol.*, 1914, vol. XIV, 31 janvier, p. 175.

de la grossesse est quelque chose de normal, de physiologique ; LANGE (1), conclut de ses recherches faites dans une contrée où le goitre endémique n'existait pas, que : a) le corps thyroïde s'hypertrophie normalement au cours de la grossesse, par le fait d'une suractivité fonctionnelle ; b) lorsque cette hypertrophie fait défaut, son absence crée chez la femme enceinte un état pathologique.

Cette hypertrophie est bien une hypertrophie parenchymateuse, comme BORZYSTOWSKI (2) l'a montré par l'étude histologique de Chattes pleines, il trouva : multiplication des follicules jeunes, raréfaction du tissu conjonctif, abondance de matière colloïde dans les follicules et les voies lymphatiques.

En faveur d'une réaction physiologique normale de la thyroïde au cours de la grossesse, il faut citer les observations cliniques qui montrent d'une part de l'albuminurie, de la céphalée chez les femmes pour lesquelles l'hypertrophie thyroïdienne ne se fait pas et, d'autre part, les attaques éclamptiques auxquelles sont sujettes les myxœdémateuses.

Du point de vue expérimental VERSTRAETEN et VANDERLINDEN (3) pratiquent sur une Chatte l'ablation de la glande thyroïde en 1892. En 1895, la Chatte devint pleine ; à partir des premiers symptômes du part, l'animal refuse toute nourriture, tombe dans un état voisin du coma ; elle présente de fréquents accès de convulsions générales ; en dehors des accès, il persiste de la raideur et de la faiblesse des membres ; l'animal fut guéri par injection de macération thyroïdienne (de mouton).

De même, RICHON et JEANDELIZE (4) ont signalé des accidents aigus survenant au cours de la gestation chez une Lapine thyroïdectomisée. Les relations fonctionnelles entre l'appareil thyro-parathyroïdien et les glandes génitales sont également montrées par l'état physique des produits de la fécondation. CENIVI qui a étudié les produits des poules éthyroïdées fécondées par des coqs éthyroïdés, remarqua que ces poules produisent peu, les produits normaux sont l'exception et les anomalies habituelles des produits sont des arrêts de développement de l'extrémité antérieure du corps pouvant aller jusqu'à l'anencéphalie. Ce fait démontre que la thyroïdectomie exerce une action nocive sur les glandes génitales, d'où la diminution et même quelquefois l'annulation du pouvoir procréateur, et en second lieu la production d'une descendance téra-

(1) LANGE. — *Zeitsch., f. Geburtsh. u. Gynaek.*, 1899, XL, p. 34.

(2) BORZYSYOWSKI. — *Inaug. Diss. Koenigsberg.*, 1902.

(3) VERSYWAETEN et VANDERLINDEN. — *Soc. Méd. de Gand*, 1897.

(4) RICHON et JEANDELIZE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1904, vol. LVI, p. 22.

tologique (1). A des conclusions analogues aboutit OTTO LANZ (2), qui fait d'abord observer que la thyroïdectomie totale est habituellement suivie de stérilité. Cependant, sur 30 Chèvres auxquelles l'auteur pratiqua la thyroïdectomie, il obtint deux fois, deux chevreaux ; il remarqua que la privation de la thyroïde exerce une action directe sur la descendance ; mais cependant les animaux issus de parents athyroïdiens sont moins petits à âge égal que les animaux ayant personnellement subi la thyroïdectomie.

Les observations analogues sont multiples ; tout récemment, CLAUDE et ROUILLARD (3) ont étudié les produits nés d'un Lapin et d'une Lapine thyroïdectomisés l'un et l'autre peu de temps avant l'accouplement. La Lapine met bas 7 petits dont 4 moururent vers la troisième semaine avec ballonnement du ventre ; chez les 3 autres, ils trouvèrent une réduction uniforme et proportionnelle du squelette, avec déformations thoraciques accentuées caractérisées par l'aplatissement de la paroi antérieure, incurvations sternales, scoliose assez forte, nodosités fusiformes ou irrégulières au niveau des articulations costo-vertébrales, augmentation de volume des épiphyses radiales, cubitales, tibiales avec allongement marqué du cartilage de conjugaison ; bassin rétréci ; malformations dentaires.

L'examen histologique montre, de plus, des lésions mixtes : rachitisme, du fait de l'enchevêtrement du cartilage et du tissu médullaire en certains points ; ailleurs, ostéite condensante par production d'une couche osseuse extrêmement épaisse. Ainsi la thyroïdectomie des procréateurs peut déterminer le rachitisme des descendants.

Les animaux nés de parents en athyréose, présentent donc eux-mêmes un squelette analogue en quelque sorte aux individus nés myxoédémateux. Nous savons bien, en effet, et nous avons déjà insisté sur ce fait que, si le corps thyroïde n'est pas indispensable au développement du squelette pendant la vie fœtale, les conséquences de son absence congénitale au point de vue de la croissance osseuse apparaissent à peu près à l'époque de la naissance. L'arrêt de la croissance dépend d'un retard de l'ossification endochondrale et périostique et conduit à un nanisme proportionné.

Le trouble de la croissance osseuse étant l'une des premières et des plus régulières manifestations de la cachexie strumiprive, reposant sur un ralentissement de l'activité hématopoiétique et ostéo-

(1) CENIVI. — *Rev. spec. du Fr. et Méd. bg. d. al. mentali.*, 1903, XXIX, p. 837.

(2) O. LANZ. — *Nederl. Tij. voor geneeskunde.*, 1904, p. 1245.

(3) CLAUDE et ROUILLARD. — *C. R. Soc. Biol.*, 26 décembre 1913, p. 640.

poiétique de la moelle, on peut donc admettre que les descendants d'animaux éthyroïdés, tout en étant pourvus de leurs glandes thyroïdes propres, ont été fortement imprégnés de la cachexie strumiprive de leurs procréateurs, de leur mère en particulier.

Des faits expérimentaux ainsi que des observations cliniques, il faut conclure, en résumé, que la thyroïdectomie est habituellement suivie de la perte de l'appétit sexuel et de la stérilité ; d'autre part, quand la fécondation a lieu, les descendants présentent des stigmates de cachexie strumiprive (rachitisme).

Les relations entre la thyroïde et les organes génitaux, l'ovaire en particulier, ont été mises directement en évidence par les recherches d'HALLION (1) qui montra que l'extrait d'ovaire exerce sur la thyroïde un effet *vaso-dilatateur actif* ; cette action se manifeste même sur un animal dont le nerf laryngé supérieur est sectionné ; il semble donc qu'il y ait une action vaso-dilatatrice directe exercée par l'extrait ovarien sur la glande thyroïde ; cette réaction serait spécifique, elle résulterait pour HALLION d'une action de l'extrait ovarien sur le tissu glandulaire lui-même ; la vaso-dilatation serait consécutive à l'excitation locale qui en résulte. Rapprochons également de ce fait les résultats d'ETIENNE et RÉMY sur l'action favorable d'une hyperthyroïdisation ménagée (par injection d'extraits) sur la gestation chez la Lapine (2).

PARATHYROÏDE

Contrairement à ce que nous venons de voir pour la thyroïde, l'ablation des parathyroïdes, ablation partielle bien entendu, n'entraîne ni la perte de l'appétit sexuel, ni la stérilité ; elle ne précipite pas non plus la délivrance des femelles fécondées, qui peuvent conduire leurs fœtus à terme.

Dans un travail relativement récent, SILVESTRI (3) avait cru observer que la castration préalable protégeait les animaux contre les suites de la thyro-parathyroïdectomie ; GLEY et CLÉRET (4), puis MASSAGLIA, firent promptement justice de cette allégation qui ne peut reposer que sur une erreur d'observation.

Pourtant, il ne faudrait pas conclure de ces faits que l'insuffisance parathyroïdienne soit sans valeur dans le cas de grossesse ; bien

(1) HALLION. — *C. R. Soc. Biol.*, 1907, 6 juillet, p. 40.

(2) ETIENNE et RÉMY. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, 23 janvier, p. 196.

(3) SILVESTRI. — *Il. Policlinico.*, XVII, 1910, p. 1571.

(4) GLEY et CLÉRET. — *C. R. Soc. Biol.*, LXX, 25 mars 1911, p. 470, 35 *C. R. Soc. Biol.*, 1911, vol. LXX, 24 juin, p. 1019.

au contraire, il suffit de rappeler que la tétanie gravidique reconnaît vraisemblablement comme cause une insuffisance parathyroïdienne. Pour FROMMER en particulier, les parathyroïdes seraient chargées de neutraliser des produits placentaires toxiques, qui, circulant, produiraient si leur propriété toxique n'était pas détruite, la crise convulsive ; FRANK admet également l'origine parathyroïdienne de la tétanie gravidique (1).

GLANDES MAMMAIRES

La thyroïde augmente la sécrétion lactée (HERTOGHE). Cependant l'ablation de la thyroïde ne fait pas tarir cette sécrétion. RICHON et JEANDELIZE, LORTAT-JACOB, ont observé une persistance de la sécrétion lactée longtemps après la fin de l'allaitement, chez les Lapines thyroïdectomisées. Ajoutons que la sécrétion lactée paraît être le véhicule de produits thyroïdiens ; la clinique compte des exemples où le nourrisson alimenté par une nourrice myxœdémateuse ou insuffisante thyroïdienne présente des phénomènes d'athyréose (SPOLVERINI, 1909). Expérimentalement, ALMAGIA (2), a constaté que de petits Chiens éthyroïdés mais nourris par leur mère, intacte au point de vue glandulaire, continuaient à se développer régulièrement ; c'est donc que le lait de la mère contient des produits glandulaires en quantité suffisante pour satisfaire aux échanges nutritifs des nourrissons, même si ceux-ci reçoivent en même temps que le lait maternel du pain et de la viande.

A un moindre degré, le lait cru de toute provenance contient une certaine quantité de sécrétion thyroïdienne ; l'ébullition en détruit complètement toute trace. Les Chiens éthyroïdés, alimentés de lait bouilli, ne tardent pas à présenter des accidents thyro-parathyréoprives et succombent rapidement.

De même, quand on enlève à des Chiennes nourrices leurs glandes thyroïdes, en conservant les parathyroïdes, on constate que les petits Chiens, normaux, bien entendu, perdent leur vivacité et deviennent somnolents.

Les recherches de W. EDMUNDS (*l. c.*, 1913) concluent dans le même sens, le lait de Chèvre éthyroïdée ne protège pas, même avec la diète calcique, les Chiens parathyréoprivés, comme le fait le lait de Chèvres normales.

Ce sont là des connaissances très importantes pour la pathogénie de certaines maladies infantiles.

(1) FRANK. — *T. Monats. f. Gebustrch. u. Gyn.*, octobre 1910.

(2) ALMAGIA. — *Archivio zi Firiologia*, 1909, VI, p. 462.

CHAPITRE IX

Thérapeutique de l'Insuffisance thyroïdienne et de l'Insuffisance parathyroïdienne

On peut dire qu'aucune étude physiologique n'aura été plus féconde pour la médecine que celle des glandes thyroïde et parathyroïde. C'est en effet des études physiologiques que découlent directement les deux modes de thérapeutique usités dans les insuffisances des glandes thyroïde et parathyroïde, à savoir : l'ingestion ou l'injection des extraits ou sucs d'organes (*méthode de Substitution*) et la greffe des organes eux-mêmes (*méthode d'Implantation*).

Dans ces quelques lignes tout ce que nous pourrions dire sur la thérapeutique des maladies de l'appareil thyroïdien se trouve contenu ; aussi bien ne ferons-nous pas une étude chronologique des essais tentés par les médecins ou les physiologistes depuis que BOUCHARD, en 1887, eut l'idée, qui d'ailleurs ne fut pas mise à exécution, d'injecter du suc de thyroïdes aux myxœdémateux. Nous établirons donc simplement les principaux faits ayant servi à démontrer la valeur de l'organothérapie, renvoyant aux ouvrages spéciaux pour le détail des préparations d'organes. En ce qui concerne les greffes thyroïdiennes, nous renvoyons pour le détail des techniques aux traités de chirurgie.

INSUFFISANCE THYROÏDIENNE

ACTION DES EXTRAITS ET DU SUC D'ORGANES

En 1890, VASSALE publie les résultats favorables obtenus au moyen d'injections de suc thyroïdien à des chiens thyroïdectomisés. Au moins de juin 1891, GLEY pratique des injections de suc thyroïdien à trois myxœdémateux ; MERKLEN emploie le suc thyroïdien, cette même année, chez une malade à laquelle WALTER avait déjà pratiqué une greffe thyroïdienne, résorbée depuis. Ces premiers essais sont incomplets, les malades furent injectés quelques fois, on constata le mieux qui suivait l'injection, mais ces malades ne sont pas suivis.

La première guérison de myxœdème chez l'homme, au moyen des injections de suc thyroïdien, est due à MURRAY(1). La malade de MURRAY était une femme de quarante-six ans dont la maladie remontait à quatre ou cinq ans ; elle présentait le tableau complet du myxœdème. Le liquide thyroïdien que lui injecta MURRAY était préparé de la façon suivante. Pour un lobe de thyroïde de mouton, MURRAY employait 1 centimètre cube de glycérine et 1 centimètre cube d'une solution d'acide phénique à 0,50 p. 100 ; il laissait agir la glycérine sur les morceaux de la glande pendant vingt-quatre heures et, sans filtrer, il jetait le tout sur un linge fin préalablement lavé à l'eau bouillante. Par la pression on obtenait 3 centimètres cubes de liquide ; on en injectait la moitié, deux fois par semaine ; la malade fut traitée pendant cinq semaines. Peu à peu l'épaississement du tissu sous-cutané diminue, la physionomie devient plus expressive, la parole plus facile ; la mémoire se rétablit ; l'apathie fait place à une certaine activité et les règles qui avaient disparu reviennent.

A la même époque FENWICK pratique lui aussi des injections de suc thyroïdien ; il en constate l'*action diurétique énergique et prolongée*. Puis viennent les observations de BEATY, CARTER, DAVIES, STRAU, de BOECK, CHOPINET (2), ROBIN (de Lyon) (3), MENDEL (de Berlin) HALE, CORKHILL.

Plus tard on applique le traitement thyroïdien aux troubles de l'ostéogénèse, MURRAY, MORIN (de Neufchâtel), TELFORD, SMITH, MELTZER, BALLET, BRISSAUD, MARIE, RÉGIS notent l'augmentation

(1) MURRAY. — *Brit. Med. Journal.*, 10 octobre 1891.

(2) CHOPINET. — *C. R. Soc. Biol.*, 2 juillet 1892, p. 602.

(3) ROBIN. — *Lyon Médical*, 7 août 1892.

rapide de la taille comme un phénomène fréquent au cours de la médication thyroïdienne ; BOURNEVILLE (1895, *Congrès des aliénistes et neurologistes*, Bordeaux) attire spécialement l'attention sur ce résultat ; BOULLENGER (1) rapporte plusieurs exemples observés dans le service de BOURNEVILLE.

La thérapeutique thyroïdienne entre dans la pratique courante ; non seulement on l'emploie contre le myxœdème, le crétinisme, le goitre, mais encore contre certains troubles trophiques : psoriasis (MOSSÉ, 1897, BRAUNWELL 1897) ; contre l'obésité (SCHLESINGER 1897), la myopathie progressive (LÉPINE), le lupus (METZLAR 1897) le prurigo (DOBROWSKY, 1897) et déjà contre la tétanie (LÉVY DORN, 1896). Les injections de suc thyroïdien ont alors fait place à l'ingestion de produit thyroïdien, absorbé sous formes variées : glande fraîche, glande desséchée à basse température et présentée sous forme de dragées, pastilles, comprimés. L'iodothyline remplaça un instant la poudre totale, mais aujourd'hui devant les succès répétés obtenus dans les essais de séparation du principe actif de la glande, la forme thérapeutique la plus usitée est celle de la glande totale ; celle-ci a été employée dans le rhumatisme, l'épilepsie et dans tous les cas précédemment usités, soit sous forme de tissu frais, ce qui est le meilleur mode d'administration, soit sous forme de glande sèche, quand le malade répugne à l'absorption de glande fraîche. Dans les cas de myxœdème franc, la thérapeutique thyroïdienne ne réussit qu'à condition d'être longtemps continuée, encore n'est-elle pas assurée du succès absolu ; on conçoit donc que l'idée de faire des greffes de l'organe soit venue dès l'abord aux expérimentateurs et aux chirurgiens.

ACTION DES GREFFES

SCHIFF le premier put réussir une greffe chez un chien ; FANO et ZANDA, EISELSBERG en pratiquèrent et constatèrent que les greffes retardaient la mort de l'animal. Ce sont les recherches de CRISTIANI (2) qui ont le plus contribué à augmenter nos connaissances sur la greffe thyroïdienne.

Dans de nombreuses notes et plusieurs mémoires, CRISTIANI définit les conditions que doit réaliser un tissu thyroïdien transplanté pour donner des résultats positifs ; il étudie également les

(1) BOULLENGER. — *Thèse de Paris*, 1896.

(2) CRISTIANI. — *Arch. de Physiol.*, 1893-1895 ; *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1901-1903 ; *Soc. de Biol., nomb. notes*, 1894-1904 ; *Revue Méd. de la Suisse Romande*, 1893-1903 ; *Semaine Médicale*, n° 11, 16 mars 1904 ; *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1904, p. 476.

différentes circonstances concomittantes qui peuvent favoriser ou empêcher la réussite de ces greffes.

Dans ses premiers travaux CRISTIANI recherche uniquement les *greffes faites entre animaux de la même espèce*. Il montre que dans ce cas on peut obtenir des greffes vivaces, fonctionnantes et permanentes, chez tous les animaux sur lesquels il a pu faire des essais. Il en fut ainsi parmi les Mammifères pour le Rat, le Chat, le Chien, le Renard, le Lapin, le Cobaye, la Fouine, la Belette, le Furet. Parmi les Oiseaux, CRISTIANI a opéré le Poulet, le Pigeon, l'Épervier et parmi les Reptiles, le Lézard, l'Orvet, la Couleuvre, la Vipère, la Tortue ; il fit également quelques essais moins importants chez des Amphibiens : Grenouille, Crapaud, Salamandre et des Poissons : Tanche, Cyprin.

Toutes ces recherches sont, nous l'avons dit, couronnées de succès. Il n'en fut pas de même quand il s'agit de *greffer des glandes thyroïdiennes d'un animal à un autre d'espèce différente*.

Les expérimentateurs qui, avant CRISTIANI, avaient fait ces essais avaient obtenu des résultats positifs, mais peu brillants. UGHETTI (1) réussissait à greffer des thyroïdes de Chat, Chien, Lapin, entre ces divers animaux, d'une espèce sur l'autre. MONTANDON qui a étudié les glandes thyroïdes de Chiens, greffées dans les parois abdominales du Lapin, les a vues se nécroser, s'atrophier et disparaître plus ou moins rapidement.

Des recherches de CRISTIANI il résulte que les greffes entre animaux de *différentes classes* (Ex. : Amphibien sur Reptile, Amphibien sur Mammifère, Oiseau sur Reptile, Mammifère sur Reptile, Mammifère sur Oiseau, etc.), entre animaux de *différents ordres* (Ex. : Anoure sur Urodèle, Saurien sur Ophidien, Rapace sur Gallinacé, Rongeur sur Carnassier, etc.), ou de *Familles différentes* (Muridé sur Léporidé et vice versa, Canidé sur Félin et vice versa, etc.) sont négatives. Il faut faire exception, dans ce dernier cas, pour l'exemple Subungulé sur Léporidé, Cobaye sur Lapin, qui donne parfois des résultats positifs, ainsi que dans la greffe de Léporidé sur Subungulé. Les seuls véritables succès sont obtenus quand on greffe entre *animaux de même famille* : Lézard gris sur Lézard vert, Poulets de race différente, Rats de race différente, Chiens, Lapins de races différentes.

En somme, nous voyons que le succès des greffes hétérothyroïdiennes est très limité. Nous ne quitterons pas les recherches de CRISTIANI sans rappeler ses beaux essais de greffe thyroïdienne avec

(1) UGHETTI. — *Congrès Int. de Médecine*, Rome, 1894.

des tissus conservés *in vitro*, dans des solutions salées physiologiques ou dans des sérums sanguins ; de ces recherches nous retiendrons — en dehors du fait de l'évidente priorité de CRISTIANI en ce qui concerne les recherches sur la greffe avec tissu conservé — la toxicité des sérums hétérogènes sur les tissus (1). D'une façon générale les conditions de réussite des greffes sont les suivantes : animaux *de même espèce ou même famille* ; le greffon sera inséré dans un endroit *très vascularisé*, le greffon sera *petit*, les greffes seront *multiples*, l'âge de l'animal qui reçoit la greffe est sans importance pour la survie du tissu greffé, mais il importe que le greffon provienne d'un *animal jeune* (2) ; il est préférable de *ne pas employer d'anesthésique local* pour pratiquer la greffe, la vitalité du greffon pouvant être compromise par son contact avec la substance anesthésique. La réussite de la greffe dépend également du degré d'athyréose du greffé, plus celle-ci est marquée, mieux la greffe réussira (CRISTIANI, ZALZER).

Chez l'Homme la première greffe thyroïdienne a été faite par LANNELONGUE. La communication de son observation fut faite à la Société de Biologie en mars 1890. Le professeur LANNELONGUE greffa chez une enfant du service de M. LEGROUX atteinte de myxœdème, la moitié d'un lobe gauche de Mouton adulte ; la greffe fut faite sur le thorax au-dessous du sein droit ; la cicatrisation fut parfaite, mais le résultat de cette greffe ne fut pas durable ; cela s'explique par l'hétérogénéité des tissus transplantés. Presqu'en même temps, BIRCHER annonçait que le 19 janvier 1889, il avait inséré dans le péritoine d'une femme atteinte de myxœdème opératoire un morceau de tissu relativement sain, pris dans un goitre extirpé. Les symptômes s'améliorèrent considérablement, mais pour reparaître au bout de trois semaines, après la résorption de la greffe. KOCHER fit la même année trois autres greffes dont une seule fut suivie d'un succès relatif.

Au Congrès de Lisbonne, en août 1890, BETTENCOURT et SERRANO signalèrent un nouvel essai ; ils avaient introduit dans le tissu sous-cutané de la région intra-mammaire, de chaque côté, la moitié d'une glande thyroïde de Mouton ; l'amélioration de la malade fut considérable, mais sans longue durée. Plus tard (1906) CHARRIN et CRISTIANI publièrent le cas d'une femme chez laquelle ils pratiquèrent deux séries de greffes thyroïdiennes ; cette femme n'avait plus de corps thyroïde ; l'heureux effet des greffes persistait depuis deux ans à l'époque de la communication des auteurs ; une gros-

(1) CRISTIANI. — *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1905, p. 260.

(2) H. CRISTIANI et A. CRISTIANI. — *C. R. Soc. Biol.*, LVIII, 1905, p. 531.

sesse survenue depuis l'implantation des greffes, fut menée à terme et l'enfant naquit bien constitué ; notons encore que pendant la grossesse les greffes s'hypertrophierent (1).

Une des expériences les plus intéressantes de greffe sur l'Homme fut réalisée par PAYR (2) qui, en 1906, transplante dans la rate d'un enfant de 6 ans un fragment de la thyroïde de sa mère. Cet enfant recevait depuis l'âge de trois ans et demi des préparations thyroïdiennes ; à la suite de l'implantation thyroïdienne son développement somatique et intellectuel s'améliora d'une façon remarquable. BRUMANN fit également des implantations de petits fragments de thyroïde dans le tibia d'enfants atteints de myxœdème infantile, l'amélioration ne fut pas de très longue durée.

Dans les recherches expérimentales contemporaines sur les greffes thyroïdiennes, les physiologistes et les chirurgiens ont procédé à l'anastomose des vaisseaux du greffon avec les vaisseaux de l'individu greffé. CARREL, puis STICH et MAKKAS, ENDERLEN et BORST ont essayé cette méthode d'implantation chez les animaux ; dans ces conditions, un lobe thyroïdien tout entier peut être anastomosé avec les vaisseaux correspondants ou avec les vaisseaux de la rate ; il conserve sa structure pendant longtemps, sa fonction physiologique s'exerce comme avant son exérèse. Cette transplantation a été faite sur l'Homme, d'Homme à Homme, par ENDERLEN et BORST. Il est vraisemblable que cette méthode thérapeutique, chirurgicale, du myxœdème ou des états crétinoïdes est celle de l'avenir ; elle seule se concilie avec les résultats physiologiques actuellement connus.

ACTION DES GRAISSES HALOGÉNÉES.

Les produits iodés sont encore souvent utilisés dans la thérapeutique du myxœdème. Ceux-ci paraissent peu actifs quand ils sont absorbés sous forme d'iode métalloïdique en solution alcoolique ou en solution iodurée (sol. de Gram). CORONEDI (*l. c.* 1908) prétend avoir obtenu de remarquables résultats thérapeutiques au moyen des graisses halogénées. Sous cette dénomination il comprend les huiles contenant les glycérides des acides : diiodo-stéarique, chloroiodo-stéarique, dibromo-stéarique qui égalent à une forme d'iode et de brome alimentaire.

(1) CHARRIN et CRISTIANI. — *C. R. Acad. Sc.*, CXLIII, 1906, p. 87.

(2) PAYR. — *Arch. K. Chirurgie*, 1906, 80.

Il administrait aux animaux par la voie sous-cutanée, le plus souvent par voie gastrique, des graisses halogénées. Après avoir assuré « l'existence d'un véritable magasin ou dépôt d'iode ou de brome physiologique », on procédait à l'extirpation complète de la thyroïde et des parathyroïdes, en un seul temps ; les animaux supportaient parfaitement cette intervention ; le résultat est constamment le même : atténuation, jusqu'à l'absence absolue, mais temporaire, de chacun des phénomènes caractéristiques principaux et secondaires, aigus et chroniques, propres du tableau thyro-parathyréoprive. L'action curative de ces graisses, quoique moins évidente que leur action préventive, paraîtrait également certaine. ⁴

INSUFFISANCE PARATHYROÏDIENNE

ACTION DES EXTRAITS

Nous avons suffisamment étudié l'action de l'injection des métaux bivalents, celle de la diète lactée, celle de la transfusion des liquides physiologiques ou du sang, dans le chapitre spécial à la Tétanie parathyréoprive, pour ne pas revenir ici sur ce sujet. Nous savons que ces différentes méthodes sont applicables, concurremment ou simultanément, pour obtenir un amendement des symptômes parathyréoprives, de la tétanie en particulier. Nous allons étudier la méthode de substitution par extraits glandulaires et la méthode chirurgicale de la greffe. L'association des deux méthodes a donné des résultats probants entre les mains de LUSENA qui réussit à garder pendant quatre mois un chien parathyréoprive en lui injectant pendant huit jours une émulsion de parathyroïdes, puis en pratiquant tous les quinze jours, l'implantation d'une parathyroïde dans le tissu sous-cutané. Mais EDMUNDS, VINCENT et JOLLY n'ont obtenu aucun résultat de l'ingestion de grandes quantités de parathyroïdes chez un animal en tétanie acquise.

MAC CALLUM et DAVIDSON, MOUSSU, ALQUIER et THEUVENY ont obtenu des résultats positifs chez le Chien par l'injection sous-cutanée ou intra-veineuse d'une grande quantité de tissu parathyroïdien, ces résultats n'étaient que temporaires.

Voici par exemple une expérience de MAC CALLUM et DAVIDSON.

Il s'agit d'un Chien, en état de tétanie parathyréoprive ; on lui fait une première injection, dans la jugulaire, des parathyroïdes de vingt chiens ; la tétanie s'arrête ; il y a rechute ; on lui injecte

cette fois la substance des parathyroïdes de trente-sept Chiens; arrêt des symptômes parathyréoprives pendant trois jours; rechute; on injecte encore la substance des parathyroïdes de vingt Chiens, dans le péritoine; pendant quatre jours, rien; puis, troisième rechute qui provoque l'injection des parathyroïdes de dix-huit Chiens; les symptômes pathologiques s'arrêtent comme d'habitude, mais reparaissent trois jours après; l'animal mourut de tétanie. Ceci nous montre qu'il est possible de prévenir ou de guérir, temporairement, les symptômes de l'insuffisance parathyréoprive, chez le Chien, quand on dispose d'une grande abondance de matériel. Étant donnés les résultats de MAC CALLUM et DAVIDSON on ne doit accepter qu'avec un doute légitime les expériences d'après lesquelles l'injection de la substance d'une seule ou de deux parathyroïdes aurait amené la guérison, permanente, d'un animal opéré de T. P. totale; il est très vraisemblable que dans de pareils exemples, les parathyroïdes n'avaient pas été toutes extirpées.

BEEBE fut le premier à rechercher la substance active des parathyroïdes et à en tenter l'isolement. Cette substance active serait pour BERKELEY et BEEBE (1909), le nucléoprotéide de la glande; ils estiment que dans la thérapeutique de l'insuffisance parathyroïdienne (1) :

a) Le nucléoprotéide quand il est fraîchement préparé est égal à la glande entière dans son action sur la tétanie aiguë du Chien.

b) La globuline que l'on extrait de la glande est sans aucune action thérapeutique.

c) L'ébullition de la solution de nucléoprotéide ou son chauffage à 80° pendant une demi-heure, détruit complètement l'activité de ce nucléoprotéide.

d) Le nucléoprotéide est le plus actif quand il vient d'être préparé; il s'abîme rapidement, même à basse température.

e) La digestion tryptique ou peptique prolongée pendant quarante-huit heures le détériore nettement, mais ne détruit pas totalement son activité.

f) Le nucléoprotéide parathyroïdien fait cesser la tétanie, quand on l'administre par voie gastrique; mais son action est beaucoup plus rapide, certaine et effective, quand on l'injecte sous la peau ou dans le péritoine.

Ces conclusions s'appuient sur l'efficacité du nucléoprotéide, observée dans trente-deux cas de tétanie expérimentale; la valeur clinique de la préparation de BEEBE a été également prouvée dans

(1) BEEBE. — *Proc. Soc. f. exp. Biol. and Med.*, 1907, p. 64.

des cas de tétanie parathyréoprive, d'origine chirurgicale, chez l'Homme.

C'est ainsi que HALSTED rapporte le cas d'un malade souffrant d'hypo-parathyroïdisme, sub-tétanique, à la suite de deux opérations sur un volumineux goitre colloïde ; la tétanie a été beaucoup améliorée par les injections du nucléoprotéide de BEEBE et l'ingestion de parathyroïdes.

POOL cite aussi le cas d'une jeune femme ayant été opérée, par deux fois, sur les thyroïdes. Quatre jours après la seconde opération, la tétanie se développait ; elle durait depuis treize mois quand l'injection de grandes quantités du nucléoprotéide de BEEBE en fit disparaître les manifestations.

Les succès obtenus par la médication parathyroïdienne dans un grand nombre d'états tétaniques divers : éclampsie, tétanie gastrique tétanie infantile, tétanie post-opératoire sont nombreux : HALSTED (1909), BRAUNHAM (1908), SCHNEIDER (1910) ; VASSALE et ses élèves ont à différentes reprises signalé les résultats certains obtenus par la parathyroïdine ; BERKELEY et CASTELLI ont employé la médication parathyroïdienne dans la paralysie agitante.

ACTION DES GREFFES

Les recherches expérimentales sur la greffe des parathyroïdes ont montré que les mêmes conditions, signalées pour la réussite des greffes thyroïdiennes, devaient être respectées pour les greffes des parathyroïdes : parenté étroite du greffé et du greffon, choix du lieu de la greffe (endroit très vascularisé : rate, moelle des os, etc.), rapidité de l'opération, absence d'agents anesthésiques ou antiseptiques.

CAMUS (1) essaya le premier la transplantation des parathyroïdes ; il pratiquait la greffe dans l'oreille du Lapin, ses résultats ne furent pas très satisfaisants ; il constata que l'ablation des glandules parathyroïdiennes externes n'assure pas la survivance des greffes parathyroïdiennes. WALBAUM (1903) (2) qui opéra sur le Chat n'eut pas de succès. BIEDL rapporte deux cas heureux d'auto-transplantation de la parathyroïde du Chien, dans la rate ; POOL n'eut aucun succès dans la transplantation de parathyroïdes de Lapin chez le Chien ; ni dans la transplantation de parathyroïdes du Chien

(1) L. CAMUS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1905, LVIII, p. 439.

(2) WALBAUM. — *Mit. a. d. Grenzgeb. d. Med. und Chir.*, vol. XII, p. 298, 1903.

au Chien ; PÉPÈRE réussit à obtenir la disparition des symptômes de tétanie chez le Lapin parathyroïdectomisé (ablation des parathyroïdes externes) par la transplantation d'une ou plusieurs glandules ; mais la greffe se résorbait très rapidement. Toutefois, malgré la rapide disparition du greffon, celui-ci était resté vivant pendant un temps suffisant pour que, après sa disparition, l'animal ne présentât pas de symptômes tétaniques ; il y avait donc eu hypertrophie d'un tissu parathyroïdien accessoire.

PFEIFFER et MAYER (1) ont transplanté avec succès les parathyroïdes à de jeunes chiens, âgés de six semaines ; ils transplantèrent une parathyroïde externe dans la paroi abdominale entre le muscle et le péritoine et extirpèrent le lobe thyroïdien et la parathyroïde interne, à droite et à gauche. Les Chiens ainsi opérés ne montrèrent aucune apparence de tétanie ; la contre-épreuve, qui consistait à faire l'ablation du greffon, montra que celui-ci fonctionnait efficacement, puisque, après son extirpation, les deux animaux moururent de tétanie aiguë.

LEICHSNER sur le Rat, HALSTED sur le Chien, obtinrent également plusieurs cas positifs de transplantation des parathyroïdes, après création d'une déficience parathyroïdienne expérimentale.

CIMORONI (2) n'obtint par contre que des résultats incomplets qu'il résume ainsi :

1^o La greffe des quatre parathyroïdes faite en même temps que leur extirpation, chez le même Chien, est capable d'éloigner dans la grande majorité des cas les phénomènes aigus et mortels de l'état parathyréoprive ;

2^o Dans les parathyroïdes greffées, la zone périphérique est capable de reprendre et de fonctionner pendant un temps limité, au delà duquel elle meurt ;

3^o L'ensemble des phénomènes morbides, consécutifs à la disparition graduelle de la partie de la greffe qui a repris, est un état de cachexie lente et progressive, laquelle provoque la mort du sujet.

Chez l'Homme la greffe parathyroïdienne a été tentée par différents auteurs dont les résultats ont été rapprochés et condensés dans un tableau schématique par MOREL L. (*l. c.*).

Huit transplantations thyroïdiennes ont été actuellement tentées chez l'homme. GARRÉ-KRABBEL obtint sur deux cas, deux succès, mais toutefois le signe de CHVOSTEK persistait chez les malades ; EISELSBERG obtint dans un cas, une réelle amélioration ; KOCHER,

(1) PFEIFFER et MAYER. — *Wien. Klin. Woch.*, 1908, n° 22, et *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. und Chir.*, 1908, vol. XVIII, p. 379.

(2) CIMORONI. — *Arch. Ital. de Biol.*, 1908, vol. XLIX, p. 144.

CZERNY, POOL obtiennent une amélioration ; ROSE (1909) obtint une guérison. La greffe parathyroïdienne chez l'Homme paraît donc indiquée dans tous les cas de tétanie post-opératoire. La question qui se pose dans ce cas est celle-ci : où prendre le greffon ? Cette question paraît bien difficile à solutionner, étant donné ce que nous savons de l'importance primordiale de la parathyroïde.

Pour EISELSBERG, il faut prélever le greffon sur un sujet sain autant que possible, et de plus il ne faut prendre qu'une parathyroïde, après avoir constaté que le sujet reste possesseur de *trois* autres parathyroïdes. Mais, même chez un Homme qui se soumet à ce prélèvement, peut-on affirmer que l'ablation d'une parathyroïde sera, chez lui, sans dommages pour l'avenir ?

Aux conditions posées par EISELSBERG, MOREL ajoute que lorsque « la possibilité d'une grossesse, d'un accouchement, d'un allaitement se pose pour une femme, il ne faut, autant que possible, lui demander le sacrifice d'aucune parathyroïde ». Autant dire que le prélèvement d'une parathyroïde chez la Femme, même consentante, ne doit pas être fait.

On peut alors se demander — en attendant que les recherches de CARREL aient abouti à des résultats tangibles — s'il n'y aurait pas lieu d'essayer, chez les myxœdémateux crétins, opérés de goitre, la transplantation de parathyroïdes de Singes, de Singes anthropomorphes si possible, de Singes inférieurs dans le cas contraire. L'identité des symptômes parathyréoprives observés chez ces animaux, avec ceux étudiés chez l'Homme, autorise ces essais de transplantation de tissus hétérogènes.

INFLUENCE DU TRAUMATISME OSSEUX

SUR L'INSUFFISANCE PARATHYROÏDIENNE

Chez l'Homme, KOCHER faisait la transplantation glandulaire dans la moelle osseuse du tibia. L'opération se fait en deux temps. Dans un premier temps, l'os est ouvert, une petite cavité est formée, et, dans cette cavité, on introduit une petite bille d'argent du diamètre de 1 centimètre, 1 cm,5 ; la plaie cutanée est fermée. Après deux ou trois jours, on ouvre la plaie, on retire la bille de métal et le tissu glandulaire fraîchement prélevé est implanté dans la cavité. En opérant ainsi, KOCHER trouvait que la transplantation de tissu thyroïdien maintenait l'animal en vie ; même après ablation des deux thyroïdes, c'est-à-dire des thyroïdes plus les parathyroïdes

Si l'os renfermant la greffe est réséqué, l'animal meurt de tétanie aiguë.

THOMPSON, LEIGHTON et SWARTS font remarquer la contradiction qui existe entre la double opération réalisée : T. P. totale et implantation *thyroïdienne* avec les résultats obtenus : survie, *sans* tétanie.

THOMPSON, LEIGHTON et SWARTS (1) découvrent en 1909 que chez le Chien ayant subi l'opération de KOCHER sur le tibia, les troubles tétaniques ne se développent pas, même quand on procède à l'ablation totale des parathyroïdes ; les animaux meurent de cachexie, sans tétanie.

Il semble donc qu'il y ait une relation entre le traumatisme osseux et la prévention de la tétanie.

En 1909, MOREL (2) a pratiqué à son tour des expériences du même ordre ; il a confirmé et étendu les résultats de THOMPSON et ses collaborateurs. On doit conclure que les traumatismes osseux modifient l'insuffisance parathyroïdienne ; les animaux meurent, en cachexie, sans tétanie. Il en conclut que la « tétanie — aspect clinique — semble donc n'être qu'un épiphénomène dans l'évolution des accidents de l'insuffisance parathyroïdienne ».

En présence de ces résultats, qui remettent en question presque tous les faits que nous croyons acquis sur l'insuffisance parathyroïdienne expérimentale ou spontanée, nous devons constater, avec philosophie, que nos conclusions actuelles sur la fonction parathyroïdienne, ne sont que des conclusions temporaires.

(1) THOMPSON, LEIGHTON et SWARTS. — *The Journal of Med. Research.*, 1909, vol. XXI, p. 125, et vol. XXI, p. 135.

(2) MOREL. — *C. R. Soc. Biol.*, 1911, p. 1018, 24 juin.

CHAPITRE X

Hyperthyroïdisme et goitre exophtalmique

Nous avons réservé pour une étude spéciale, les symptômes observés dans une maladie de l'homme, maladie qui s'accompagne de certains troubles dont, entre autres, l'exophtalmie et l'augmentation de volume du corps thyroïde.

D'après la théorie encore régnante, malgré le peu de solidité de ses assises expérimentales, le goitre exophtalmique serait occasionné par une hypersécrétion thyroïdienne. Ainsi, selon cette théorie, il y a lieu de connaître, à côté des grands syndromes d'insuffisance thyroïdienne, un syndrome d'*hyperactivité thyroïdienne*.

HYPERTHYROÏDISME EXPÉRIMENTAL

Quels sont les symptômes d'hyperactivité thyroïdienne réalisée expérimentalement? Du point de vue physiologique, on ne les connaît pas, puisque nous ne savons pas encore provoquer à coup sûr la sécrétion thyroïdienne ; on considère que l'hyperthyroïdisme est obtenu chez les animaux auxquels on injecte ou fait ingérer en excès des préparations thyroïdiennes.

L'hyperthyroïdisme expérimental consiste donc à *accumuler* dans la circulation d'un animal les produits totaux de la glande thyroïde : chez un animal ainsi préparé, par injection ou par ingestion de produits thyroïdiens, on observe rapidement un certain

nombre de troubles organiques qui définissent, sans le moindre doute, un état d'intoxication. C'est cet état d'intoxication qui constitue l'hyperthyroïdisme ; ainsi, la glande thyroïde contient des produits actifs qui *s'accumulent facilement dans l'organisme* ; de cette accumulation découle l'hyperthyroïdisme. Comme on le voit, les bases expérimentales de l'hyperthyroïdisme sont éminemment fragiles, puisque celui-ci s'obtient par l'emploi de substances toxiques, thyroïdiennes bien entendu, mais non chimiquement définies.

Ce sont deux auteurs français, BALLET et HENRIQUEZ, qui, les premiers, essaient de produire l'hyperthyroïdisation expérimentale. Pour cela, ils emploient trois procédés : greffe du corps thyroïde, ingestion de lobes thyroïdiens de moutons, injections de suc thyroïdien. La greffe du corps thyroïde, nous savons qu'elle ne peut pas réussir chez un animal porteur de son appareil thyroïdien normal ; l'ingestion ou l'injection, au contraire, se montrèrent actives. De ces deux procédés, c'est celui de l'injection sous-cutanée qui a montré l'action la plus constante et la plus énergique. L'intoxication se montra aussi d'autant plus intense que les sujets injectés étaient plus jeunes. Ainsi, un chien de cinq mois meurt en sept jours alors que des chiens de 3 à 4 ans ne succombent qu'après des doses considérables.

Les résultats de l'ingestion et de l'injection sont sensiblement les mêmes : élévation de température, tachycardie, excitation manifeste avec crises de tremblement, de dyspnée, éclat particulier de l'œil ; ces symptômes s'observent une demi-heure à deux heures après l'ingestion. Dans un cas BALLET et HENRIQUEZ observent de l'exophtalmie. Les symptômes tardifs sont : conjonctivite, amaigrissement rapide, troubles digestifs variés, diarrhée sanguinolente ou non.

Avec l'injection de suc on observe aussi de la polyurie constante et une albuminurie fréquente.

L'hyperthyroïdisme expérimental a été tenté par SCHENDORFF (1). Cet auteur donnait à des chiens de 1 gr. 50 à 10 grammes de thyroïde desséchée par jour, pendant cinq mois. Pendant cette période, l'animal perdait 10 kilogs. GEORGIEWSKI (2) donnait de 50 grammes à 100 grammes de thyroïde fraîche de bœuf, journellement, à trois chiens du poids de 7 k. 4, 2 k. 2 et 6 k. 2. Le premier succombait en cinq jours et demi, ayant perdu 66 0/0 de son poids ; le deuxième survivait dix-huit jours et perdait 33 0/0 de son poids ; le troisième

(1) SCHENDORFF. — *Archiv. für die gesamm. Physiol*, 1897, p. 395.

(2) GEORGIEWSKI. — *Zeisch. f. Klin., Med.*, 1897, XXXIII, p.153.

résistait cinquante-quatre jours et perdait 42 0/0 de son poids.

Les animaux étaient atteints de tachycardie (200 pulsations par minute), de polyurie, de diabète; dans la première partie de l'expérience leur appétit était augmenté. Des résultats analogues étaient obtenus en alimentant deux chiens et un lapin avec du thymus. GEORGIEWSKI injecta également à quelques animaux du suc de presse de thyroïdes fraîches de bœuf. Les huit chiens ainsi préparés eurent de la tachycardie, de la polyurie, du diabète et de la cachexie; il n'y eut ni tétanie, ni exophtalmie. Des résultats analogues sont obtenus par BERKELEY (1) en alimentant des souris (cinq) et des cobayes (trois) avec 0 gr. 05 à 0 gr. 15 de thyroïde fraîche de mouton par jour. Les animaux succombaient en trois à dix jours après avoir présenté de l'émaciation, de la polypnée, des tremulations fibrillaires et du *myxœdème* (!)

CUNNINGHAM (2) rapporte trois séries de recherches sur l'hyperthyroïdisme. Dans une première série, des lapins et des chiens étaient injectés par voie sous-cutanée avec des extraits de thyroïde de mouton. Des symptômes toxiques comparables aux précédents : tachycardie, amaigrissement, étaient produits; mais des résultats identiques étaient obtenus par l'injection de nucléoprotéïdes ou d'extraits d'autres glandes.

Dans une deuxième série, CUNNINGHAM alimentait des poulets, lapins, chiens, chats, singes, hommes avec 40 grammes à 300 grammes de thyroïde fraîche de mouton, quotidiennement; il n'obtint aucun symptôme toxique dans aucun groupe d'animal. Avec des préparations de thyroïdes desséchées, des symptômes toxiques étaient obtenus chez les lapins, les singes, l'homme, mais pas chez les chiens. Les singes eurent de l'amaigrissement notable, de la tachycardie, de l'hyperexcitabilité, de l'hyperthermie (avec 3 à 4 grammes de thyroïde sèche par jour). Chez l'homme, un gramme quotidien de thyroïde sèche cause de la diarrhée, de la torpeur, de l'accélération du cœur, de l'amaigrissement.

L'alimentation avec du thymus sec donne les mêmes résultats. — SCHULTZ (3) qui a étudié le métabolisme des chiens normaux et thyroïdectomisés absorbant pendant deux à trois mois une dose quotidienne de 2 grammes à 2 gr. 50 de glande fraîche, n'observe pas de changements dans le métabolisme des chiens normaux, mais chez les animaux thyroïdectomisés il y avait une augmentation de l'excrétion du phosphore et de l'azote.

(1) BERKELEY. — *John's Hopkins Hospital Bull.*, 1897, VIII, p. 137.

(2) CUNNINGHAM. — *Journal of exp. Med.*, III, 1898, p. 147.

(3) SCHULTZ. — *Festschrift für Rosenthal.*, Leipsig, 1906, p. 291.

UNDERHILL et SAIKI (1) qui ont étudié la composition de l'urine de chiens normaux soumis à une diète régulière n'observent qu'une faible augmentation dans l'excrétion azotée ; cette augmentation azotée disparaît aussitôt que l'on cesse l'administration du tissu thyroïdien ; de petites quantités de tissu ont une influence aussi marquée que de grandes doses ; d'autre part, quand on administre plusieurs jours de suite de grandes quantités de thyroïde (20 à 30 gr.), on observe une forte déperdition de l'azote urinaire sous forme de bases puriques et une rétention de phosphore.

Dans un travail récent, CARLSON, ROOKS et MAC-KIE (2) reprennent sur différentes espèces animales les essais d'hyperthyroïdisme tentés par leurs devanciers ; ils utilisent, à cet effet, le Pigeon, le Poulet, le Canard, le Lapin, le Cobaye, le Rat, le Renard, le Chat, le Chien et le Singe.

Ils trouvent tout d'abord que certaines espèces : Chien, Chat, Renard, Canard sont plus résistantes à l'intoxication thyroïdienne que les autres animaux ; ils en concluent que si des symptômes toxiques peuvent selon toutes probabilités être produits chez tous les animaux par l'alimentation avec de la thyroïde, les effets de l'intoxication ne sont probablement pas spécifiques à la thyroïde, ils sont compliqués dans leur pathogénie, par l'action d'une diète protéique excessive. Si cette hypothèse n'est pas vraie, elle est au moins très vraisemblable — ainsi se trouvent expliquées, en partie, les différences de résistance observées : les omnivores et les herbivores étant moins résistants que les carnivores.

Toutefois, les effets toxiques propres à la thyroïde ne sont pas niables ; ce sont : la perte de poids, la gastro-entérite, la diarrhée ; le premier phénomène apparaît habituellement et peut continuer pendant quelque temps avant le déclenchement de la gastro-entérite avec diarrhée. Toutefois, les Canards font exception ; chez eux, l'alimentation avec la thyroïde se termine par la mort, sans désordre digestif évident et sans amaigrissement.

Chez les animaux sur lesquels on peut avec certitude établir une courbe du pouls, l'alimentation thyroïdienne en quantités nettement toxiques ne produit pas de tachycardie ; de même il n'y a ni nervosité, ni exophtalmie ; enfin, malgré le mauvais état de leur appareil digestif, les animaux s'alimentent jusqu'à ce qu'ils soient moribonds.

CARLSON prétend enfin que l'on peut, chez les Lapins, le Rat et le

(1) UNDERHILL et SAIKI. — *Journal of Biol. ch.*, 1908, vol. V, p. 225.

(2) CARLSON, ROOKS et MAC KIE. — *The Amer. Journal of. Physiol.*, 1912, vol. XXX., p. 129.

Cobaye, provoquer par l'alimentation avec du muscle desséché, les mêmes désordres qu'avec le tissu thyroïdien.

Si nous schématisons en quelques traits les faits positifs observés, nous voyons que l'intoxication thyroïdienne, a déterminé :

Des désordres digestifs : gastro-entérite, diarrhée ;

De l'amaigrissement ;

De la polyurie ; du diabète ; de l'augmentation de l'azote urinaire ;

De l'hyperthermie ;

De la tachycardie (sauf pour CARLSON) ;

De l'hyperexcitabilité nerveuse ;

De la cachexie fatale.

Pas d'exophtalmie pour les uns, exophtalmie pour d'autres. D'autre part, BIRCH-HIRSCHFELD et NOBUO-INOUE observent de l'atrophie de nerf optique chez les chiens injectés de thyroïdine ; KRAUS et FRIEDENTHAL notent régulièrement chez le Lapin, après injection du suc thyroïdien, de l'antéro-pulsion du bulbe, de la rétraction de la membrane nictitante et de l'élargissement pupillaire ; ISCOVESCO par injection intra-péritonéale ou intra-veineuse d'un lipoïde extrait de la thyroïde, observe de l'*exophtalmie* chez le Lapin, de même, HÆNNIKE voit le même fait par l'injection de suc thyroïdien. EPPINGER, FALTA et RUDINGER, EPPINGER et HESS, prétendent observer dans l'hyperthyroïdisme expérimental de l'hyperexcitabilité du sympathique, ils l'expliquent par la théorie des corrélations fonctionnelles entre la surrénale et les thyroïdes ; nous y reviendrons tout à l'heure.

GOITRE EXOPHTALMIQUE

Ses symptômes. — PETER les a définis, dans une phrase classique, taillée à l'emporte-pièce : *un gros cœur, un gros cou, de gros yeux.*

La *tachycardie* constitue le symptôme le plus fréquent, l'accélération du cœur s'observant, à son maximum, le matin au réveil ; (130 à 200 pulsations) elle s'accélère au moindre effort, elle peut s'accompagner d'arythmie ; les artères sont animées de battements excessifs ; le *goitre* est plus ou moins apparent, le thymus s'hypertrophie souvent aussi ; l'*exophtalmie* apparaît le plus souvent avec le goitre et en suit les variations. Avec l'exorbitisme, on constate que l'occlusion des paupières devient de plus en plus difficile (*signe de De Graefe*) ; les yeux restent constamment entr'ouverts, même

pendant le sommeil (*signe de Stellwag*) ; on note aussi du larmoie-
ment, du nystagmus et des paralysies des muscles moteurs de l'œil,
souvent des conjonctivites ; du *tremblement*, surtout des membres
supérieurs ; des *troubles nerveux moteurs* : attaques épilepti-
formes, chorée, tétanie ; des *troubles sensitifs* : névralgies dans le
domaine du trijumeau et des nerfs rachidiens.

Des *troubles digestifs et sécrétoires* : boulimie, *ptyalisme*, diarrhée ;
des troubles trophiques : vitiligo, purpura, urticaire ; souvent une
taille au-dessous de la normale ; après une période de croissance
trop rapide, un arrêt brusque se manifeste. Des troubles des fonctions
génitales : impuissance chez l'Homme ; aménorrhée ou dysménorrhée
chez la Femme.

Dans les formes graves, de l'*hyperthermie* constante ; dans les
formes légères, des bouffées de chaleur.

La mort survient habituellement par cachexie, dans un temps
plus ou moins long.

En résumé, quatre symptômes cardinaux caractérisent le goitre
exophtalmique : *tachycardie*, *hypertrophie thyroïdienne*, *exophtalmie*,
tremblement.

De ces quatre signes, un seul est habituellement retrouvé dans
l'hyperthyroïdisme expérimental, la tachycardie ; mais on a aussi
signalé l'exophtalmie et le tremblement : on n'a pas vu d'hyper-
trophie thyroïdienne ; mais on a vu l'hyperthermie et les signes
gastro-intestinaux. On conçoit que l'habituelle détermination de la
tachycardie d'une part, et de quelques autres signes accessoires :
modifications du tube digestif, par exemple, aient permis aux clini-
ciens d'admettre comme cause du goitre exophtalmique une hyper-
sécrétion thyroïdienne.

La théorie de l'hyperthyroïdie comme cause du goitre exophtal-
mique est encore vigoureusement défendue, elle rallie la presque
totalité des cliniciens, sinon tous, et quelques physiologistes. La
discussion nous entraîne à dire quelques mots des théories patho-
géniques du goitre exophtalmique ; nous le ferons brièvement.

Théories sur la Pathogénie du Goitre exophtalmique

Trois théories principales ont été soutenues pour expliquer la pathogénie du goitre exophtalmique, ou maladie de BASEDOW (1) ou de GRAVES-BASEDOW : la théorie du sympathique, la théorie thyroïdienne, la théorie thyroïdo-surrénale.

A. Théorie du sympathique. — Elle repose sur les connaissances résultant de l'étude du nerf sympathique (CL. BERNARD).

L'excitation du bout périphérique du sympathique cervical détermine comme on sait : de la *projection du globe oculaire* avec écartement des paupières, de la dilatation pupillaire et des phénomènes vasomoteurs : *vaso-constriction* des vaisseaux de la conjonctivite, de l'iris, de l'oreille, de la langue, de l'épiglotte, des amygdales, du voile du palais; de la *vaso-dilatation* des vaisseaux de la rétine, des lèvres, des gencives, des joues, de la voûte palatine (DASTRE, MORAT).

Nous avons étudié, au début de cet ouvrage (voir : Vaisseaux et Nerfs, p. 24) l'action de l'excitation du sympathique sur la vascularisation du corps thyroïde, nous n'y reviendrons pas; l'excitation du sympathique, nous le savons également, détermine l'*accélération du cœur*.

Nous voyons, en somme, que l'excitation du sympathique fait apparaître les principaux symptômes qui caractérisent le goitre exophtalmique : symptômes *oculo-pupillaires* et *cardiaques*.

La théorie du sympathique se trouve renforcée par les résultats de la thérapeutique chirurgicale dont elle fut la genèse. En 1896 : JABOULAY (2) sectionne chez ses basedowiens le sympathique cervical; il note à la suite de son intervention la disparition complète de l'exophtalmie, des palpitations, du tremblement, la diminution de la tachycardie : « La section du sympathique cervical fait rentrer l'œil dans l'orbite et resserrer les pupilles, diminuer le volume de la glande thyroïde et ralentir le cœur. Appliquée à la maladie de BASEDOW, cette opération est rationnelle puisque le goitre exophtal-

(1) GLEY et CLÉRET. *Journal de Phys. et de Pathol. gén.*, 1911) font remarquer que cette maladie est mal désignée quand on la dénomme maladie de BASEDOW. Cette affection fut décrite pour la première fois par le médecin italien FLAJANI (1741-1808), puis par GRAVES (1835) et enfin par von BASEDOW (1840). Si l'on rend justice à GRAVES en associant son nom à celui de BASEDOW, FLAJANI paraît tout à fait oublié.

(2) JABOULAY. — *Cliniques chirurgicales*, Maloine, édit, Paris, 1902.

mique reproduit le syndrome de l'excitation permanente de ce nerf, et j'ajoute qu'elle peut être curative ». (*l. c. p.* 11). JONNESCO est aussi concluant, son intervention s'exerce, d'ailleurs, sur toute la chaîne cervicale et le premier ganglion thoracique qu'il résèque à droite et à gauche.

Les résultats de la thérapeutique chirurgicale montrent donc bien qu'il existe dans la maladie de BASEDOW une excitation permanente du sympathique ; cette excitation a d'ailleurs été saisie plusieurs fois sur le vif, si l'on peut dire, comme l'ont montré les constatations nécropsiques de plusieurs cliniciens. Ainsi, chez une basedowienne type, LAIGNEL-LAVASTINE et BLOCH trouvent à l'autopsie « le sommet du poumon gauche recouvert d'une calotte pleurale épaisse de un centimètre, déjà ancienne, qui *engainait complètement* la partie inférieure du ganglion cervical, le ganglion stellaire en particulier. »

LAIGNEL-LAVASTINE(1) rappelle le cas d'une autre jeune fille chez qui le syndrome de BASEDOW « paraissait en rapport avec l'irritation du ganglion stellaire par des ganglions cervicaux hypertrophiés » ; CLÉRET (2) dans sa thèse, rapporte un cas personnel : « à l'autopsie, on trouva un gros thymus (25 gr.), un gros corps thyroïde (65 gr.), un cœur volumineux (495 gr.)..... les sympathiques furent disséqués et nous trouvâmes au-devant du ganglion cervical inférieur droit un ganglion lymphatique (qui renfermait du bacille de KOCH) du volume d'une noisette, recouvrant les deux tiers inférieurs du ganglion nerveux ainsi que l'origine des nerfs cardiaques. Le ganglion tuberculeux était en contact intime avec le ganglion sympathique. De plus, au-devant des deux premiers ganglions thoraciques, se trouvaient également appliqués deux petits ganglions lymphatiques.

Les coupes histologiques du corps thyroïde montrèrent une simple hyperplasie sans lésion tuberculeuse ».

Expérimentalement, CLÉRET a pu obtenir dans deux cas, sur quatorze interventions, chez le chien, une excitation chronique du sympathique se traduisant par de l'exophtalmie et de la mydriase.

Ainsi donc, l'exophtalmie et la tachycardie de la maladie de BASEDOW peuvent s'expliquer par les expériences d'excitation du sympathique ; mais comment expliquer, d'après la théorie nerveuse, l'hypertrophie thyroïdienne et les troubles psychiques ? La première ne peut être la conséquence d'un phénomène vaso-moteur, puisque d'après HALLION l'excitation du sympathique détermine *toujours* une vaso-constriction de la glande thyroïde.

(1) LAIGNEL-LAVASTINE. — *Revue de Médecine.*, mai et juillet 1909.

(2) CLÉRET. — *Thèse de Paris*, 1911.

B. Théorie thyroïdienne. — La maladie de BASEDOW ayant été parfois améliorée et même guérie par l'opothérapie thyroïdienne, On a d'abord considéré le goitre exophtalmique comme dû à un *hypofonctionnement glandulaire*. A ces faits, peu nombreux, on objecte les cas dans lesquels l'affection fut aggravée par la même thérapeutique.

D'autre part, les expériences de HUTCHINSON (1), SOUPAULT (2), montrant la plus grande toxicité de la glande normale comparative-ment à la glande de basedowien, appuient l'hypothèse de l'hyperthyroïdisme ; celle-ci est également renforcée par la coexistence du goitre exophtalmique et du myxœdème. A cet argument, VIVES répond par cet autre : il admet une évolution de la maladie de BASEDOW en deux périodes reliées par une époque de transition où à mesure que les phénomènes d'hyperthyroïdisation diminuent, les signes du myxœdème apparaissent.

L'hypothèse de l'hypothyroïdie ne peut être négligée, car il est des cas indiscutables de maladie de BASEDOW coexistant avec des phénomènes d'insuffisance thyroïdienne. Nous avons vu comment VIVES interprétait ces exemples; HALLION (3) en propose une autre explication. Pour lui, le corps thyroïde sécréterait des substances diverses : l'une sera celle dont le défaut détermine le myxœdème, l'autre, celle dont l'excès détermine le syndrome basedowien. A une hypothyroïdisation myogène serait associée une hyperthyroïdisation basedogène; il concilie donc les deux thèses, celle de l'hypofonctionnement, celle de l'*hyperfonctionnement*.

C'est MOEBIUS qui, en 1886, rapporte la maladie de BASEDOW à un fonctionnement exagéré de la glande thyroïde. Les arguments de MOEBIUS sont surtout des arguments cliniques. MOEBIUS brosse deux tableaux, l'un représente le goitreux basedowien : éveillé, inquiet, agité, à court sommeil, peau moite, hyperthermique, de bon appétit et toutefois maigrissant ; enfin, tachycardique et à glande hypertrophiée.

L'autre, c'est le myxœdémateux : endormi, redoutant l'effort, l'exercice, immobile, médiocrement intelligent, à peau sèche, dure, épaissie, bradycardique, à glande atrophiée.

Ces deux tableaux il les oppose et conclut : le myxœdémateux c'est l'insuffisant thyroïdien, donc le basedowien sera l'hyperthyroïdien.

A ces arguments cliniques se joignent les recherches expérimen-

(1) HUTCHINSON. — *Britisch. Méd. Journal.*, 1898.

(2) SOUPAULT. — *Revue de Neurologie.*, 1897.

(3) HALLION. — *Presse médicale.*, 1905.

tales dont nous connaissons les résultats et qui, sans doute, sont plutôt en faveur de la conception de MOEBIUS ; on peut aussi faire état des arguments anatomo-pathologiques pour l'étude desquels on consultera la thèse d'ALAMARTINE(1); nous dirons seulement que le goitre exophtalmique qui est un goitre parenchymateux diffus se rapproche des modifications trouvées dans le lobe glandulaire des animaux partiellement éthyroïdés et chez lesquels le lobe restant est en hyperfonctionnement.

La grosse objection à la théorie de MOEBIUS résulte de la coexistence du myxœdème et de la maladie de BASEDOW ; nous avons vu comment HALLION réfute cette objection. SAINTON propose une autre explication de ces cas embarrassants, elle découle, dit-il, des expériences d'hyperthyroïdisation chez les animaux soumis aux greffes thyroïdiennes ou à la suralimentation par la thyroïde. Au bout d'un certain temps, ces animaux seraient vaccinés. On peut se demander s'il ne se produit pas une vaccination analogue chez les basedowiens supportant à petite dose le corps thyroïde et si leur sérum ne devient pas cytotoxique pour eux-mêmes; nous pensons qu'il vaut mieux ne pas insister sur cette interprétation de SAINTON, elle ne paraît pas être très en rapport avec les faits connus sur les cytotoxines.

CLÉRET a présenté une critique très judicieuse de certains arguments sur lesquels s'appuient, en toute confiance, les partisans de l'hyperthyroïdisme des basedowiens.

Une critique générale, dit-il, que l'on peut faire à cette théorie, c'est qu'elle est presque entièrement basée sur des arguments *a priori*. Ainsi, des manifestations cardiaques du basedowien, MOEBIUS conclut à l'existence d'un cœur thyro-toxique ; mais, se demande CLÉRET, où est la preuve de l'existence de ce cœur thyro-toxique? « Il faudrait que la sécrétion thyroïdienne agît comme toxique du myocarde? Mais alors, tous les basedowiens seraient asystoliques ou subasystoliques ; cela n'est pas. » Sur onze observations de CLÉRET, il n'y avait aucun trouble d'insuffisance cardiaque ; les basedowiens ont une pression artérielle normale et l'asystolie à laquelle ils finissent par aboutir est la conséquence fatale de la tachycardie.

Un autre argument considéré comme de grande valeur pour la théorie de l'hyperthyroïdisme est celui des lésions sanguines existant dans le goitre exophtalmique et que KOCHER considère comme spécifiques d'une intoxication thyroïdienne. Pour KOCHER, dans le

(1) ALAMARTINE. — *Thèse de Lyon*, 1910.

goître exophtalmique, il y a *leucanémie*, avec *leucopénie neutrophile* et *lymphocytose absolue ou relative*. Le nombre des globules blancs oscille autour de 5.000 au lieu de 7.000 ; le pourcentage des polynucléaires est abaissé de 75 à 35 0/0, celui des mononucléaires, élevé de 25 à 57 0/0.

JEAN LÉPINE observa de la mononucléose chez des chèvres et des chiens ingérant 50 gr. de corps thyroïde.

CARO et CIFFUNI s'opposent à la prétendue spécificité de ces modifications sanguines et CLÉRET sur dix observations ne trouve en aucun cas la formule sanguine donnée par KOCHER ; il constate enfin que chez les animaux, l'hyperthyroïdisation, loin de provoquer de la leucopénie avec mononucléose, détermine de l'hyperleucocytose et de l'hyperpolynucléose ; c'est un fait que nous pouvons confirmer.

DU CASTEL (1909), n'a pas non plus obtenu de mononucléose chez les lapins hyperthyroïdes.

Contre les arguments expérimentaux que nous avons étudiés précédemment, on peut enfin opposer l'inconstance des phénomènes observés, leur variation suivant les auteurs et les espèces animales expérimentées. Beaucoup d'auteurs n'ont, du reste, obtenu que des insuccès complets (CHASSEVANT, WALTER, EDMUNDS) ; certains autres comme CARLSON et ses collaborateurs dont nous avons rapporté les résultats n'hésitent pas à conclure qu'il faut « une *imagination considérable* pour identifier le symptôme complexe résultant d'une alimentation très riche en thyroïde avec le syndrome du goître exophtalmique de l'homme. Chez les animaux, les symptômes observés ne sont pas ou ne peuvent pas être l'expression d'hyperthyroïdisme ; ce ne sont pas non plus ceux du goître exophtalmique ».

Un fait très intéressant a été récemment publié par GLEY, c'est celui de l'exophtalmie apparaissant chez deux lapins thyroïdectomisés, l'un depuis plus d'un an, l'autre depuis un mois et dix-sept jours ; ces deux lapins étaient myxœdémateux (1).

C'est pour répondre à un certain nombre d'objections formulées contre la théorie de l'hyperthyroïdisation, que RENAUT (de Lyon), ajouta à celle-ci la notion de *dysthyroïdisation* ; mais certains niant l'hyperthyroïdie, font de la dysthyroïdie seule ou associée à l'hypothyroïdie la cause du goître exophtalmique. En somme, on en arrive à reprendre la théorie émise par GAUTHIER (de Charolles), qui considérerait le syndrome basedowien comme le résultat de l'adulteration

(1) GLEY. — *C. R. Soc. Biol.*, 21 mai 1910.

de la sécrétion thyroïdienne, de la dysthyroïdie. GAUTHIER (de Charolles), admettait même que dans certains cas, il pouvait exister, en même temps un hypofonctionnement glandulaire ; la troisième version de la théorie glandulaire, celle qui paraît actuellement rallier les physiologistes, n'est donc qu'un rajeunissement d'une opinion nettement exprimée par les premiers auteurs qui lièrent le goître exophtalmique à une perturbation de la sécrétion thyroïdienne.

Pour KLOSE (1) l'insuffisance thyroïdienne se manifesterait par la perte, par le tissu thyroïdien, de son pouvoir de fixation de l'iode circulant dans l'organisme, iode que le corps thyroïde ne peut plus emmagasiner sous forme organique. C'est donc la fonction antitoxique qui serait affaiblie ou détruite par suite du désordre fonctionnel des cellules thyroïdiennes ; ainsi s'accumuleraient dans le sang, des substances toxiques (lipoides, pour ISCOVESCO), dérivant peut-être d'un trouble des glandes génitales, surtout chez la femme.

La femme est, d'ailleurs, presque exclusivement frappée par cette affection ; et celle-ci paraît toujours liée à des altérations dans la sphère génitale, c'est ainsi que la maladie de BASEDOW surviendra à la puberté, quand les règles ne s'établiront pas ; chez la femme adulte, quand celles-ci disparaissent spontanément à la suite d'une grossesse ; chez la femme pubère, à la suite de castration ; chez la femme plus âgée, à la ménopause.

CLÉRET qui a fait ce rapprochement entre le début du basedowisme et les troubles dans l'apparition normale des menstrues, ajoute : « Il semble qu'il y ait là une intoxication de l'organisme, à laquelle les règles serviraient d'émonctoires ; on a, d'ailleurs, prétendu que les règles servaient à l'élimination d'une toxine ». Quoiqu'il en soit, les règles survenant, les troubles prémonitoires qui les annoncent : bouffées de chaleur, agitation, insomnie, nervosisme, crises diarrhéiques, palpitations, tachycardie, migraines, congestion thyroïdienne qui sont de petits signes de basedowisme, cessent subitement. Si elles ne surviennent pas, ils persistent. Enfin, il faut noter que chez les basedowiennes réglées, à chaque période menstruelle répond une amélioration de leur état local et général.

Pour la théorie de l'hyperthyroïdisme, on a également fait état de documents thérapeutiques qui ne paraissent pas dénués de valeur, obtenus après usage de la médication dite *antithyroïdienne*. Celle-ci consiste à faire absorber au malade du sang d'animal éthyroïdé ; les principes toxiques de celui-ci emmagasinés par l'animal dé-

() KLOSE. — *Berl. Klin. Woch.*, 1911, 24 avril, n° 17.

pourvu de glandes, se trouveront mis au contact de la sécrétion en excès ; celle-ci qui circule sans emploi se combinera aux principes toxiques absorbés par le malade ; elle les neutralisera ; en les neutralisant, elle se neutralisera elle-même ; voilà comment le sang d'un myxœdémateux, en présence du sang d'un basedowien, donnera du sang normal. Le raisonnement est d'une logique excessive ; nous nous permettons d'en réclamer une démonstration plus nette que celles actuellement publiées.

AMADO (thèse 1910) qui est tout à fait convaincu des bienfaits du sang d'animal éthyroïdé dans le basedowisme et qui trouve dans ceux-ci la meilleure démonstration de l'hypersécrétion thyroïdienne dans cette maladie cite, à ce propos, le fait suivant :

« NEWTON PITT n'a-t-il pas observé l'apparition du myxœdème chez un basedowien traité par le sérum antithyroïdien. Ce serait, à notre avis, un argument que les adversaires de l'hypersécrétion réfuteraient difficilement ». N'ayant, dans cette discussion, aucune raison de prendre parti pour l'une ou l'autre des théories en présence, nous nous permettons, cependant, de rappeler que nous n'avons pas réussi à provoquer apparence de myxœdème chez un animal normal, injecté de grandes quantités de sérum antithyroïdien. Si M. PITT a obtenu du myxœdème avec le sérum de MOEBIUS ou quelque autre préparation analogue, il est vraisemblable que loin d'être en hypersécrétion, les glandes de son malade, se trouvaient déjà fortement altérées au moment de la médication et celle-ci n'a pu qu'en précipiter l'altération ; j'ai déjà dit que dans les glandes de chien injecté de sérum d'animal éthyroïdé, le tissu intervésiculaire augmentait au détriment des vésicules.

Aussi, l'argument tenu en réserve par AMADO, ne nous paraît vraiment pas difficile à rétorquer, quoi qu'il puisse croire ; enfin, il oublie que basedowisme et myxœdème ne sont pas incompatibles.

Nous n'ajouterons rien à cette discussion, à sa lumière il nous semble qu'aucune des modalités exposées par nous de la théorie glandulaire n'est capable de fournir une interprétation définitive des faits cliniques. Si la théorie nerveuse est insuffisante, la théorie glandulaire l'est au moins autant ; leur association est vraisemblablement la meilleure conclusion à tirer des arguments expérimentaux.

L'excitation du sympathique est responsable des troubles oculopupillaires, peut-être aussi de la tachycardie ; les troubles sécrétoires sont responsables des phénomènes d'ordre toxique. Mais rien ne nous dit que ces troubles sécrétoires ne soient pas eux-mêmes fonction d'une altération du système nerveux sympathique, agissant comme nerf sécréteur de la glande thyroïde.

C. Théorie des corrélations fonctionnelles ou thyroïdo-surrénale. — C'est la dernière en date des modalités de la théorie glandulaire. Elle est défendue par les médecins de Vienne : EPPINGER, FALTA, RUDINGER, EPPINGER et HESS, KRAUS et FRIEDENTHAL ; c'est l'application à la pathogénie du goitre exophtalmique de la théorie des corrélations fonctionnelles entre thyroïde et surrénale, dont nous avons déjà donné un exposé succinct dans un chapitre précédent.

Nous rappelons que la doctrine d'EPPINGER, FALTA et leurs collaborateurs ou partisans, repose sur la conception — toute théorique — des relations réciproques qui existeraient entre la thyroïde, le pancréas et le système chromaffine. Nous savons que dans cette théorie, le système chromaffine et la thyroïde augmentent mutuellement leur action. Si l'on supprime la thyroïde, il y a hypofonction du système chromaffine ; s'il y a hyperthyroïdisme il se produira un hyperfonctionnement du système chromaffine ; en même temps, toujours d'après la théorie, il y aurait dans le premier cas (suppression thyroïdienne) hyperfonction du pancréas, et dans le second cas (hyperfonction thyroïdienne), insuffisance du pancréas.

Laissons de côté ce qui regarde le pancréas pour insister seulement sur les relations thyroïdo-surrénaliques. Ces glandes ont toutes deux des rapports avec le système sympathique. Avec le système chromaffine, ces relations ne sont pas douteuses, les cellules chromaffines accompagnent, nous l'avons dit, le système sympathique dans tout son trajet ; de plus, la sécrétion chromaffine est l'excitant normal du sympathique, comme le prouve la contraction musculaire que provoque l'adrénaline, contraction analogue à celle provoquée par l'excitation électrique.

L'hyperfonctionnement de la cellule chromaffine aura donc comme corollaire l'excitation exagérée du sympathique, son hyperfonctionnement une diminution de l'excitation normale.

Dans l'hyperthyroïdisme, d'après la théorie, tout concourt à favoriser une grande excitation du sympathique, puisqu'il y a hyperfonction du système chromaffine et hypofonction du pancréas, donc moindre inhibition de ce dernier sur le système chromaffine.

Que répond l'expérimentation en face de tout ce système de déductions savamment échafaudées?

Qu'il y ait de l'excitation du sympathique après ingestion de corps thyroïde, nous l'avons vu, nous en connaissons les signes : exophtalmisme et tachycardie, sueurs, symptômes pupillaires, tremblements, symptômes vaso-moteurs ; mais cette excitation du sympathique est-elle en rapport avec une richesse plus grande du

sang en adrénaline? GLEY et CLÉRET qui ont fait une étude systématique des modifications cardio-vasculaires survenant à la suite de l'injection de sérums de basedowiens, ont eu, sur six sérums étudiés, deux sérums actifs. Le sérum de basedowien ne manifeste d'action cardio-vasculaire sur le Chien ou le Lapin qu'à la dose de 5 centimètres cubes par kilogramme, quelquefois même sur le Chien cette dose est inefficace. « Quand la dose est suffisante, il se produit, d'une part une accélération plus ou moins considérable des battements du cœur, et presque toujours une diminution d'amplitude, qui peut être très marquée, de la contraction cardiaque, et, d'autre part, une élévation de la pression artérielle pendant et tout de suite après l'injection, suivie d'une forte baisse, *en même temps que diminue l'excitabilité des nerfs modérateurs du cœur* » ; ce dernier phénomène s'oppose à l'hypothèse de la présence dans le sérum injecté d'une grande quantité de sécrétion thyroïdienne, c'est-à-dire à la théorie de l'hyperthyroïdisme de l'organisme du basedowien fournisseur de sérum. Relativement à la théorie de FALTA, EPPINGER et RUDDINGER, les expériences de GLEY et CLÉRET ne sont pas nettement défavorables, puisque le sérum basedowien est hypertenseur ; mais ces expérimentateurs font remarquer que, pour que cet effet fut attribuable à la présence d'adrénaline dans le sérum, il faudrait qu'il y eût dans ce sérum beaucoup plus d'adrénaline que de substance thyroïdienne. Dans cette conjecture, l'action de l'adrénaline serait constamment prédominante et les abaissements de pression si marqués que ceux observés par eux ne se produiraient pas.

GLEY et CLÉRET s'opposent donc nettement à l'hyperthyroïdie d'une part, à l'hyperthyroïdie compliquée d'adrénalinémie d'autre part ; ils se rallient à l'hypothèse de la dysthyroïdie avec insuffisance de la fonction antitoxique des thyroïdes. Contre la théorie thyroïdo-surrénale s'élèvent d'autres faits cliniques et expérimentaux. Parmi les premiers se placent les phénomènes de pigmentation souvent observés dans la maladie de GRAVES-BASEDOW, les découvertes nécropsiques montrent des capsules surrénales (MOUTARD-MARTIN et MALLOIZEL) sclérifiées ; or, pour les auteurs de la théorie thyroïdo-surrénale, la pigmentation du myxœdème serait un indice d'hypofonctionnement chromaffine ; comme nous le voyons, la même conclusion est valable pour le goitre exophtalmique ; alors, que devient l'hyperfonctionnement chromaffine prévu par la théorie ?

En conclusion, aucune théorie pathogénique du goitre exophtalmique ne prévaut ; il est même possible que l'altération d'un autre organe soit intimement liée à cette affection ; cet autre organe ne serait autre que le thymus, dont nous allons aborder l'étude.

TROISIÈME PARTIE

Le Thymus

CHAPITRE PREMIER

Anatomie topographique ; Involution ; Histologie et Histogénèse du Thymus dans la série des Vertébrés ⁽¹⁾

MAMMIFÈRES

HAMMAR a distingué, d'une manière provisoire, les données embryologiques étant insuffisantes pour qu'une classification définitive pût être faite, trois positions principales du thymus, chez les Mammifères. C'est ainsi que chez les uns :

I. *Le thymus est à la fois cervical et thoracique* ; chez d'autres, il est :

II. *D'une manière prépondérante ou même complètement, intra-thoracique* ; ou enfin :

III. *Il est complètement cervical.*

Entre les positions I et II se rencontrent de nombreuses formes de transition, ceci rend impossible toute séparation nette entre elles, d'autant plus que la position du thymus peut changer avec l'âge du sujet.

(1) Dans la rédaction de ce chapitre nous avons souvent fait appel à la remarquable étude de HAMMAR : « Fünfzig Jahre Thymustorschung », parue dans les *Ergebnisse der Anat. n. Entwicklungs.*, 1910.

Dans chaque grande classe de Mammifères, on trouve des espèces chez lesquelles le thymus occupe la position I, d'autres la position II, d'autres enfin la position III. Pour nous occuper seulement des Mammifères supérieurs, nous voyons, par exemple, que chez les CARNIVORES, le thymus du Chien rentre dans le groupe II, ainsi que celui du Chat. Chez les RONGEURS, le thymus du Lapin (*Lepus cuniculus*, *L. timidus*) celui du Rat (*Mus rattus*, *Mus decumanus*, *Mus musculus*, *Mus sagitta*, *Mus alpinus*, *Sciurus vulgaris*), rentrent dans le groupe II. Le thymus du Cobaye (*cavia cobaya*) fait, au contraire, partie du groupe III. Il a été décrit par KLEIN comme un organe de couleur blanchâtre, de forme ovale, solidement uni à la partie antérieure de la glande sous-maxillaire qu'il couvre en partie ; parfois, il se prolonge jusqu'au voisinage de la parotide.

D'après OTTO chez les jeunes animaux on ne trouve pas de thymus thoracique, mais on rencontre deux masses glandulaires, cylindriques, situées de part et d'autre de la trachée ; elles commencent au-dessous du cartilage thyroïde et se terminent un peu en avant de l'ouverture thoracique.

Des différentes recherches sur le thymus du cobaye, il ressort que la position de cet organe, tout en restant cervicale, varie avec l'âge.

Chez les PROSIMIENS, le *Lemur* appartient au groupe I, le *Galago* au groupe II. Chez les SIMIENS, le *Macacus* appartient au groupe I, le *Simia satyrus* et le *Troglodytes niger* au groupe II.

Chez l'Homme, le thymus appartient au groupe I. Il est situé à la base du cou et à la partie supérieure du médiastin antérieur. C'est un organe de consistance molle et diffuente laissant échapper à la section un liquide opalescent et épais. Il a une forme bilobée rappelant celle du corps thyroïde avec des cornes supérieures et inférieures. Certains auteurs ont décrit un isthme glandulaire reliant les parties droite et gauche ; HAMMAR soutient que les deux lobes thymiques ne sont pas reliés par un isthme, au contraire, tout au moins chez le nouveau-né, ils sont facilement séparables. La prétendue existence d'un isthme reliant les lobes principaux, provient le plus souvent du fait que les extrémités inférieures des deux lobes sont recourbées sur elles-mêmes et quelquefois très rapprochées l'une de l'autre ; RIEFFEL et LE MÉE (1) sont de cet avis, ils n'ont jamais observé de véritable pont glandulaire.

La forme générale de l'organe et de chacun des lobes en particulier, est celle d'une massue aplatie dans le sens artéro-postérieur et très allongée, à grosse extrémité inférieure.

(1) RIEFFET et LE MÉE. — C. R. Acad. Sc., 2 notes, vol. CXLVIII, 1909.

THOMSON, SCHAFER et THANE (1), SCHAFER et SYMINGTON, croyaient que normalement l'une ou l'autre des cornes supérieures du thymus se prolongeait jusqu'à la glande thyroïde correspondante; GHKA dit avoir observé cette particularité anatomique, mais ce fait doit être considéré comme une anomalie, RIEFFEL et LE MÉE ne l'ont trouvé que dans 20 0/0 des cas; d'autre part, pour CRUCHET (2) (1901) et TESTUT (1894), la portion thymique qui se prolonge ainsi jusqu'au contact de la thyroïde, n'est pas constituée par du parenchyme glandulaire, mais seulement par un étirement de la capsule, que PIERSOL (3) considère comme un véritable ligament suspenseur. Chaque lobe est entouré par une capsule conjonctive qui prend des points d'attache sur les aponévroses voisines. De fins tractus l'unissent à la partie postérieure du sternum et à la face antérieure de la trachée; l'adhérence est surtout prononcée au niveau des gaines carotidiennes, à la base du cœur et sur le péricarde.

La capsule conjonctive très mince et non condensée en capsule fibreuse qui entoure chacun des lobes du thymus, envoie, par sa face profonde, une série de minces cloisons qui pénètrent dans l'épaisseur de l'organe, et le divisent en une multitude de petits lobules glandulaires, divisés eux-mêmes en follicules. Ceux-ci sont dessinés sur la surface de la glande comme de petits champs ovaires ou polygonaux de 2 à 4 millimètres de diamètre. Chez quelques animaux, chez le Veau par exemple, la séparation des lobules les uns des autres est facile; on s'aperçoit alors qu'ils restent après cela tous unis à un axe central commun, qui n'est qu'un pédicule vasculaire.

Chaque lobule se compose lui-même d'un certain nombre d'éléments plus petits. La glande ressemble macroscopiquement au pancréas, comme WHARTON l'avait fait remarquer dès l'année 1659, et comme on l'a souvent rappelé depuis. Cette même apparence extérieure avait fait classer le thymus parmi les glandes dites : conglomérées; mais, cette analogie ne pouvait être soutenue longtemps, car on s'aperçut que le thymus est dépourvu de canal excréteur, ce qui l'écarte sans discussion du groupe des glandes conglomérées. Les petits lobules sont les lobules fondamentaux (SCHEDEL) désignés par les anciens auteurs comme : vésicules, acini, cellules, grains, follicules, globules, etc.

(1) THOMSON, SCHAFER et THANE. — *Quains Elements of Anatomy.*, 9^e éd., vol. II, 1882.

(2) CRUCHET. — *Bull. et Mém. Soc. Anat.*, Paris-London, année 76, série 6, tome III, et *C. R. Acad. Sc.*, vol CXLVIII, 1909.

(3) PIERSOL. — *Zeitsch. f. Wissensch. Zool.*, tome XLVII, 1888.

C'est depuis le travail fondamental de J. MULLER sur les glandes vasculaires sanguines que le thymus, après avoir été considéré, à cause de son absence de canal excréteur, comme une glande conglobée identique aux ganglions lymphatiques, a été rapproché de la thyroïde, des capsules surrénales qui sont des glandes à sécrétion interne. Cette conception qui prête encore sujet à discussion, paraît pourtant être admise par la généralité des anatomistes et par la plupart des physiologistes ; ce qui est certain, c'est que le thymus est totalement dépourvu d'appareil d'excrétion, les cavités et canaux qui ont été décrits par les anciens auteurs étaient des altérations nécrotiques ou des modifications dues aux mauvaises méthodes de fixation employées ; d'autre part, des cavités peuvent apparaître dans le parenchyme quand on coupe un thymus, en raison de la diffluence de ce tissu.

VAISSEAUX ET NERFS

Les artères du thymus proviennent des artères mammaires internes et accessoirement des thyroïdiennes inférieures, péricardiques, diaphragmatiques supérieures du tronc brachio-céphalique.

Au niveau de chaque lobule thymique, ces artères fournissent une artère lobulaire, ou intra-lobulaire. L'artère intra-lobulaire abandonne d'abord quelques rameaux à la substance médullaire (voir ce mot), ses branches montent dans les espaces interlobulaires, elles se résolvent dans les follicules en un réseau de capillaires radiés, largement anastomosés entre eux. Quelques artérioles abordent le thymus par sa périphérie.

Contrairement aux artères, les veines sont, pour la plupart, d'abord périphériques, elles sont nombreuses et forment le cercle veineux périglandulaire de SIEGEL, qui se déverse en haut dans les veines thyroïdiennes inférieures et en bas dans les veines mammaires internes, diaphragmatiques supérieures et même dans les azygos. Dans le parenchyme, elles rejoignent les artères et les accompagnent dans leur distribution.

Les lymphatiques constituent d'abord dans la glande des sinus analogues à ceux des ganglions lymphatiques. A leur sortie des follicules, ils forment des capillaires qui sortent de la partie postérieure du thymus et se réunissent en troncs plus importants aboutissant au confluent veineux de PIGOROFF.

Les nerfs proviennent des ganglions supérieurs et premier thoracique de la chaîne sympathique ; peut-être existe-t-il des filets issus

du pneumogastrique. Les nerfs lobulaires accompagnent vraisemblablement toutes les divisions des vaisseaux, ils sont flexueux et plexiformes; ils se terminent par des extrémités libres, plus ou moins souflées d'après BOVERO, en rapport avec les éléments cellulaires.

Récemment, HALLION et MOREL (1), ont étudié l'innervation vaso-motrice du thymus; ils ont constaté que le thymus reçoit des filets vaso-constricteurs qui lui viennent de la chaîne thoracique, cette dernière les reçoit à son tour par les quatre et peut-être les cinq premiers vaisseaux communicants dorsaux.

HALLION et MOREL ont de plus obtenu, dans le thymus, des vaso-constrictions d'origine centrale, soit sous l'influence de l'asphyxie, soit par voie réflexe, à la suite de l'excitation d'un nerf sensible, le crural. Dans ce dernier cas, la vaso-constriction est inconstante et souvent elle fait rapidement place à une vaso-dilatation passive, résultant de la vaso-constriction plus soutenue, prédominant dans l'ensemble des autres organes. De même la vaso-constriction consécutive à l'asphyxie n'était que passagère. Il résulte de ces faits que le thymus, dans le cas de vaso-constriction générale, doit être un des organes où la contraction des vaisseaux, cède rapidement le pas à la dilatation que tend à produire l'accroissement de la pression artérielle.

Chez tous les Vertébrés, le thymus régresse avec l'âge; nous étudierons dans un chapitre spécial l'involution du thymus chez les Mammifères; dans ce chapitre nous dirons quelques mots de l'involution du thymus chez les Vertébrés inférieurs.

OISEAUX

Chez les OISEAUX, le thymus aurait été vu, pour la première fois, d'après HAMMAR, par MORGAGNI (1762); ce dernier considérait ces formations glandulaires comme des ganglions lymphatiques (2). C'est MECKEL (1806), en réalité, qui a vraiment étudié une formation anatomique constante dans toutes les espèces examinées par lui : (*Mergus serratus*, *Colymbus cristatus*, *Alca lomvia* et *A. torda*, *Pelecanus bassanus*, etc.). Cette formation anatomique est située le long de la trachée, elle consiste en une masse glandulaire lobulée

(1) HALLION et MOREL. — *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1912, p. 1.

(2) MORGAGNI. — *Adversaria anatomica omnia*, V. p. 19, 1763.

de couleur jaune grisâtre ou même brune, dont il a vérifié l'analogie de structure avec le thymus (1).

Après MECKEL dont la découverte a été contestée par HAUGSTED et SIMON, de nombreux anatomistes : LUCAS, CARUS, STANNIUS, SIMON ont étudié le thymus de différentes espèces.

SIMON (1845) a donné une étude particulièrement précise : il définit le thymus des Oiseaux comme une formation glandulaire située superficiellement sous la peau du cou de chaque côté de la trachée, accompagnant les vaisseaux sanguins cervicaux, et s'étendant de la base du crâne jusqu'à la cavité thoracique où il entre en contact avec la thyroïde.

Pour SIMON, le thymus était une glande creuse, continue, sans diverticule, présentant de place en place des endroits de moindre dilatation (2). Il faut arriver aux recherches de AFANASSIEWS, WATNEY, CUÉNOT, DE MEURON, VERDUN, etc., pour qu'une description plus fine de la glande soit donnée.

Parmi les auteurs contemporains, SOLI (3) décrit le thymus de la poule comme constitué de 8 à 10 grands lobules allongés et aplatis de couleur rougeâtre ; chez les jeunes, la série des lobules paraît continue, mais chez les animaux plus âgés ou cachectiques, les lobules sont séparés.

HAMMAR fait remarquer que les différences observées sont d'ordre accidentel, les investigateurs n'ayant pas considéré suffisamment l'âge et l'état de nutrition des animaux ; cependant, il faut faire remarquer que MECKEL s'était déjà demandé si le thymus des Oiseaux était persistant ; d'autre part, SIMON, ECKER, FRIEDLEBEN, avaient observé que chez les Rapaces, le thymus subit une involution plus rapide que chez les Oiseaux à vie moins active. Pour SOLI, le thymus persisterait toute la vie, chez la Poule. HAMMAR a trouvé que l'involution par l'âge n'était pas très nette. Elle atteint particulièrement l'écorce qui diminue d'une manière progressive. Vers l'âge de 7-12 ans, elle persiste par places, elle est tout à fait disparue en d'autres ; dans ce cas, le thymus est réduit à la partie médullaire, laquelle conserve son aspect typique, (poule). On a observé (ECKER) de la dégénérescence graisseuse de l'organe.

(1) MECKEL. — *Abh. aus der menslich. und vergleich. Anat. u. Physiol.*, 1. *Über die Schilddrüse, Nebennieren, etc.*, 1806.

(2) SIMON. — *A. Physiol. essay on the thymus gland* ; London, 1845

(3) SOLI. — *Mem. d. R. accad. di sc. lett. ed. arti in Modena.*, sér. 3, vol. IX (Appendice).

REPTILES

Le thymus des REPTILES a été étudié par CARUS, SIMON, ECKER chez les CROCODYLIENS. C'est un organe cervico-thoracique, paire ; les portions thoraciques se rencontrent au voisinage de la base du cœur, et enferment la thyroïde entre elles ; les prolongements cervicaux s'étendent jusqu'à la base du crâne.

Chez les SAURIENS, le thymus a été découvert par SIMON, il le décrit comme ayant une forme en Y. Chez les *Amphibiens*, la partie médiane est au-dessus de la base du cœur, les portions paires sont quelquefois très incomplètement et irrégulièrement développées, la glande n'est pas symétrique. Chez les *Lacertiliens* : Gecko, Caméléon, l'organe est cervical et longe de chaque côté les vaisseaux cervicaux, de la base du crâne à l'ouverture antérieure de la cavité thoracique ; chez *Lacerta viridis*, TOLDT a trouvé le thymus dans l'angle maxillaire, interne à la veine jugulaire. Chez *Lacerta agilis* DE MEURON a trouvé le thymus sur les parois latérales du cou presque au même niveau que la thyroïde impaire, sous la veine jugulaire et tout près du nerf vague. Le thymus est habituellement formé de deux lobes pyramidaux réunis à la base par du tissu conjonctif. Chez les OPHIDIENS, pour SIMON qui a fait des recherches sur les genres Boa, Coluber, Python, Hydrus et Crotalus, le thymus est un organe pair qui s'étend le long des carotides directement au-dessus du cœur, il est habituellement asymétrique et les lobes sont divisés en deux ou trois parties.

Chez les CHÉLONIENS, SIMON a découvert le thymus chez *Testudo europaea* ; il le décrit comme une masse blanc jaunâtre longeant les carotides ou située entre la sous-clavière et l'aorte primitive ; chez les espèces âgées, la glande est souvent recouverte par du tissu conjonctif pigmenté. D'après STANNIUS, le thymus des Chéloniens serait cervico-thoracique. Chez la Tortue grecque adulte, sacrifiée au mois de mars, DUSTIN décrit le thymus comme composé de « deux petits organes de 6 à 8 millimètres de diamètre, de coloration jaunâtre ou blanchâtre, de forme lenticulaire, aplatis, placés symétriquement de chaque côté de la ligne médiane un peu au-dessous de la bifurcation de la trachée. Ces organes sont constitués par la réunion d'un nombre considérable de lobules thymiques, de forme capricieuse, séparés par des travées de tissu conjonctif et réunis

tous ensemble par une coque conjonctive commune ». Au centre de l'organe, se trouve la *glandule* thymique.

Chez les Reptiles, le thymus subit une involution très variable ; ainsi, chez *Amphisbaena*, SIMON dit avoir observé une métamorphose grasseuse précoce et totale, au contraire, chez les Ophidiens, (SIMON), les Crocodiliens, les Chéloniens (STANNIUS), l'organe serait persistant ; il présenterait néanmoins une diminution de volume avec l'âge. MAURER a trouvé que chez *Lacerta agilis*, les deux portions du thymus sont plus petites chez les animaux âgés que chez les jeunes ; la différence n'est pourtant pas très prononcée.

AMPHIBIENS

Chez les AMPHIBIENS URODÈLES, SIMON a trouvé le thymus dans les espèces *Meropoma*, *Amphiuma*, *Siredon*, *Menobranchus* ; LEYDIG, STANNIUS montrent la position superficielle de cet organe directement situé sous la peau. MAURER décrit l'organe chez le Triton. C'est un nodule, en forme de lentille, de surface mamelonnée ; chez *Salamandra maculata*, il est situé derrière l'angle du sous-maxillaire, il est souvent composé de trois lobules séparés, unis par du tissu conjonctif ; on ne peut pas y différencier de substance corticale et de substance médullaire. LIVINI a distingué chez *Salamandrina perspicillata* un thymus de 0.75-0.85 millimètres et un lobule thymique externe de 0.4 millimètres. Le premier a une forme allongée, un peu aplatie, il est sous-cutané et situé derrière l'organe de l'ouïe ; le second est situé plus bas, il est également sous-cutané, à quelque distance du thymus ; dans les deux formations on dissocie les substances corticale et médullaire.

Chez les ANOURES, LEYDIG (1852) a décrit le premier le thymus de *Rana temporaria* : il est sous-cutané ; derrière l'angle du sous-maxillaire, c'est un petit corps rond ou allongé. BOLAU (1899) l'a trouvé et décrit chez vingt espèces différentes ; c'est un organe pair dont la situation est celle désignée pour le genre *Rana* ; chez le genre *Bufo*, la position est un peu différente, il est sous-cutané, sous les parotides.

Chez les Amphibiens anoures (*R. esculenta* et *R. temporaria*), MAURER trouvait de grandes différences dans le volume de l'organe, celui-ci étant inversement proportionnel à la taille de l'animal ; cependant les phénomènes de régression sont tardifs.

AFANASSIEW trouve que l'involution est marquée par des modifications vasculaires et par l'exode des globules rouges ; ces derniers subiraient ultérieurement une transformation profonde, à la suite de quoi ils ne sont plus colorables par l'éosine ; MAURER (1888) réfute ce point de vue ; d'après lui, les soi-disant globules rouges émigrés des vaisseaux sont des éléments épithéliaux hypertrophiés ; on les trouve à une époque où il ne saurait être question de phénomènes de régression du thymus ou des vaisseaux sanguins. D'après MAURER, le phénomène de l'involution se passe ainsi : les parois des vaisseaux sont infiltrées par de petites cellules rondes tandis que le tissu thymique commence à se détruire en beaucoup d'endroits, surtout au centre du lobule, en perdant leurs affinités tinctoriales, puis en se dissolvant. En même temps, il y a disparition du reticulum et formation de cavités pathologiques ; dans la substance corticale, le tissu lymphatique productif persiste toute la vie sous l'espèce de follicules lymphatiques.

HAMMAR décrit comme le résultat le plus apparent de l'involution la formation dans le parenchyme, de corps dont l'aspect est celui d'un tissu gélatineux ; ces corpuscules sont constitués par des cellules épithéliales plus ou moins modifiées incluses dans une substance muqueuse ; cette substance muqueuse proviendrait tantôt de kystes, tantôt d'une gélification des cellules de la substance médullaire. Cette modification ne s'observe que chez des Grenouilles adultes de 8 centimètres de longueur ; mais on peut voir chez des animaux plus jeunes d'autres altérations involutives : formation de kyste, disparition plus ou moins complète de l'écorce, renforcement du tissu périvasculaire avec pigmentation intense.

POISSONS

Le thymus des POISSONS a fait l'objet de nombreuses recherches. Chez les CYCLOSTOMES, il ne paraît pas avoir encore été découvert, malgré l'opinion de SCHAFER (1894) qui croit avoir trouvé le thymus de l'Ammocœtes ; ses conclusions ont été contrôlées par BEARD (1900) et GASKELL (1903) mais contestées par MAURER (1899).

Chez les ELASMOBRANCHES, FOHMANN a découvert cet organe dès 1827 ; ROBIN (1845), ECKER (1853) et AFANASSIEW (1878) l'ont trouvé chez la Raie, un peu en arrière de l'évent, entre la cavité

branchiale et les muscles vertébraux. HAMMAR l'a trouvé sous la peau au-dessus de toute la région des fentes branchiales externes, sous forme d'un organe mince, allongé, mal délimité, difficile à séparer des tissus voisins. On n'observe pas de division de l'organe en follicules indépendants ; il y a seulement pénétration profonde de septa conjonctifs issus de la périphérie et divisant l'organe en lobes ; ceux-ci sont au nombre de quatre chez *Raja radiata*, *Raja clavata*, *Acanthias vulgaris*, *Spinax niger* ; exceptionnellement, on trouve cinq lobes chez les Requins ; à l'examen microscopique, on constate les substances corticale et médullaire.

Chez les TÉLÉOSTÉENS, on connaît le thymus depuis les recherches de STANNIUS (1850) ; HAMMAR (1908) a montré que le thymus de la plupart des Téléostéens fait partie intégrante de l'épithélium des cavités branchiales dont il est simplement une modification structurale. Chez l'animal fraîchement tué, il apparaît comme une tache blanchâtre, allongée, ordinairement peu proéminente, située à la partie profonde de la cavité branchiale. Il a une forme triangulaire ; le volume de l'organe est différent suivant les espèces ; il peut remplir toute la région épibranchiale (*Salmo*) ou bien être limité derrière la dernière branchie (*Centronotus*), c'est seulement chez les Saumons que l'on trouve une indication de segmentation. Chez les Cyprins, l'organe peut se séparer de l'épithélium superficiel.

Le parenchyme est pénétré chez différentes espèces par des fibres conjonctives accompagnées de vaisseaux ; il se divise en une couche superficielle épithéliale, une couche médullaire et une couche corticale située entre ces deux formations ; toutes les trois ont une structure tout à fait comparable à celle des couches correspondantes du thymus d'autres vertébrés.

Pour BEARD, le thymus des CYCLOSTOMES serait persistant ; HAMMAR a trouvé chez *Raja Clavata* une augmentation de l'organe jusqu'à un certain âge, qui correspond pour l'animal, à une taille de 67 centimètres environ ; après ce stade, le thymus régresse rapidement ; il y a une correspondance entre le début de l'involution thymique et celui de la maturité sexuelle.

Chez les TÉLÉOSTÉENS, STANNIUS n'a pas ignoré l'involution de cet organe qu'il a observée chez *Gadus morrhua*. MAURER a trouvé que l'organe est surtout développé chez des animaux d'âge moyen, pour la Truite par exemple, il est très développé chez des animaux de 12 à 15 centimètres de long ; sur des échantillons plus grands, MAURER n'a pas réussi à mettre cet organe en évidence.

D'après HAMMAR, le plus grand développement du thymus a été constaté pour *Labrus rupestris*, de longueur égale à 100 millimètres,

la maturité sexuelle étant atteinte à 102 millimètres ; pour *Gobius niger*, le développement du thymus est maximum chez un animal de 110 millimètres, la maturité sexuelle étant acquise à partir d'une taille de 90 millimètres ; ces chiffres qui ne représentent pas des moyennes, n'ont d'ailleurs qu'une exactitude approximative ; il semble pourtant en découler que l'involution de l'âge ne se manifeste que relativement tard chez les Téléostéens et à peu près au moment où la maturité sexuelle est atteinte. L'involution se manifeste par l'apparition de cavités kystiques dans beaucoup de cas ; ces kystes se produisent tantôt par une véritable formation de séquestres à laquelle prennent part aussi bien le réticulum que les lymphocytes ; tantôt les cavités formées par une dégénérescence granuleuse d'un groupe de cellules du réticulum ; dans beaucoup de cas, les kystes manquent, la réduction de la substance corticale paraît alors principalement causée par un grand exode de lymphocytes ; les cellules du réticulum dégénèrent alors isolément ; le tissu conjonctif fibrillaire subit une augmentation remarquable et peut présenter de la dégénérescence hyaline.

Le Thymus de quelques animaux de laboratoire

CHIEN

Le Thymus du Chien a été bien étudié par BAUM (1) ; il forme deux cordons glandulaires, un droit, un gauche. Comme nous le savons, chacun d'eux comprend une portion cervicale et une portion thoracique. Celles-ci sont quelquefois tout à fait séparées et distantes l'une de l'autre de 15 à 20 millimètres. Elles sont quelquefois soudées intimement en un corps glanduleux unique, d'autres fois enfin, on observe une forme intermédiaire qui consiste en deux glandes reliées par un tractus conjonctif.

La portion cervicale peut atteindre et même dépasser, en dehors, le pôle inférieur du lobe thyroïdien correspondant ; la portion thoracique s'enfonce profondément dans la cage thoracique. Il y a le plus souvent de solides adhérences entre les lobes thymiques et le diaphragme ou la séreuse péricardique (lobe gauche).

CHAT

La disposition anatomique est analogue à celle du Chien ; la portion thoracique est toutefois moins développée que celle de ce dernier. Les lobes cervicaux sont habituellement bien séparés des lobes thoraciques ou reliés à eux par un pédicule glandulaire très court et très étroit.

CRÉMIEU (2) en a fait la description suivante : le thymus du Chat est une masse relativement volumineuse, se différenciant par sa teinte rose des tissus voisins, en particulier de la graisse précordiale, blanche ou grisâtre.

La portion thoracique, la plus importante, présente la forme d'un tronc de cône aplati dans le sens antéro-postérieur, dont la grande base, inférieure, vient recouvrir la partie auriculaire du péricarde ; la petite base répond au manubrium sternal ; les bords latéraux répondent aux plèvres recouvrant le bord antérieur des poumons ; assez souvent, une mince lame pulmonaire recouvre une petite

(1) BAUM. — *Deuts. Zeitsch. f. Tiermed.*, 1890-1891, XVII, p. 349.

(2) CRÉMIEU. — *Thèse Méd.*, Lyon, 1912.

partie du bord droit, le bord gauche est, au contraire, toujours superficiel, immédiatement sous-costal.

La partie thoracique se continue avec la partie cervicale au niveau de l'extrémité supérieure du sternum ; il existe là un léger étranglement ou isthme, au niveau duquel va se loger un ganglion assez volumineux, immédiatement sous-jacent au plan ostéo-chondral ; c'est le seul organe qui soit (et en un point très limité) plus superficiel que le thymus (ganglion pré-thymique de CRÉMIEU). Au cou, le thymus se divise en deux languettes, droite et gauche, s'appliquant de part et d'autre de la trachée, elles s'arrêtent à quelque distance des corps thyroïdes.

Chez un Chat de	20 jours,	pesant	430 gr.,	le thymus pèse:	3 gr. 02
—	90	—	1260 gr.,	—	3 gr 30
—	120	—	1320 gr.,	—	4 gr. 80

LAPIN

GHİKA (1), qui s'est particulièrement occupé du thymus du Lapin, donne les indications topographiques suivantes : « Chez le Lapin, le thymus occupe la même situation que chez l'Homme, mais il est plus étalé, plus aplati, il descend fréquemment jusqu'au diaphragme et remonte d'un ou deux centimètres dans le cou ; il couvre presque toute la face antérieure du péricarde. Il présente deux lobes enfermés chacun dans une capsule conjonctive distincte. Cette capsule adhère peu à la face postérieure du sternum, elle adhère davantage à la plèvre médiastine qui la recouvre à droite et à gauche et elle adhère encore plus en arrière au péricarde, principalement au niveau de son extrémité inférieure.

Ces adhérences ne sont pas assez fortes, cependant, pour empêcher l'extirpation totale de la glande, mais elles exposent à l'ouverture des culs-de-sac pleuraux, elles exposent aussi à la déchirure de l'organe, que facilite son extrême friabilité.

POULE

Le thymus est tout entier cervical, il forme de chaque côté de la trachée un long ruban glandulaire de couleur rosée qui paraît à première vue dissocié en plusieurs lobes ; il suit les veines jugu-

(1) GHİKA. — *Thèse*, Paris 1901.

lares. Il commence immédiatement en arrière de l'axe thyroïdien et se continue jusqu'au niveau du sac cervical, au contact de la thyroïde.

INVOLUTION THYMIQUE

Le Thymus est un organe transitoire

Quand on recherche le thymus chez un animal, surtout quand on désire donner à cette recherche des suites histologiques, il est nécessaire, avant tout, de s'assurer de l'âge de l'animal; le thymus est en effet un organe essentiellement transitoire chez l'Homme et le plus grand nombre des Mammifères, tout au moins. Cependant, on est actuellement d'accord pour admettre que, tout en présentant une évolution régressive très marquée, apparaissant de bonne heure, le thymus ne disparaît jamais en totalité. WALDEYER (1) en a donné la preuve; SULTAN (2), DWORNITSCHENKO (3), LOCHTE (4), GHKA (*l. c.*), RONCONI (5), en ont retrouvé des vestiges très nets chez des individus très âgés; ce qu'on croyait être autrefois une anomalie, est donc reconnu maintenant comme la règle. A l'ancienne conception du thymus: organe fœtal, ne persistant que quelques années après la naissance, s'est substituée celle du thymus: organe de volume très variable, s'accroissant jusqu'à l'adolescence; puis, subissant une involution histologique telle, qu'il est permis de le considérer comme transitoire quant à sa fonction physiologique.

Il est donc bien difficile, dans ces conditions, de déterminer d'une façon précise le poids de l'organe chez l'Homme; celui-ci varie avec l'âge du sujet; le rapport du poids de la glande au poids corporel diminue au fur et à mesure que l'involution s'accroît.

D'autres circonstances rendent précaire le calcul proportionnel du poids du thymus au poids du corps; en effet, le thymus est un organe extrêmement sensible à toutes les causes de déchéance

(1) WALDEYER. — *Akad. de Wiss. z. Berlin.*, 1890, 1, p. 433, et *Verh. de Anat. gesell. in. München.*, 1891.

(2) SULTAN. — *Archiv. f. pathol., anat.*, CXLIV, 1896, p. 548.

(3) DWORNITSCHENKO. — *Viertelj. f. gericht. Méd.*, juillet 1897.

(4) LOCHTE. — *Centralb. f. allg. Pathol und Path. Anat.*, X, 1899, p. 1-8.

(5) RONCONI. — *Arch. Ital. de Biol.*, 1910, p. 262.

organique : inanition, jeûne, infections diverses. Il faut donc connaître, à côté de l'*involution de l'âge*, ou *involution sénile*, qui est évidemment la plus importante, et la plus régulière, l'existence d'une *involution accidentelle*. Cette dernière sur laquelle HAMMAR a tout particulièrement attiré l'attention était déjà connue des anciens auteurs. Dès 1858, dans son ouvrage sur la Physiologie du Thymus, FRIEDLEBEN (1) dit, en effet, que : toutes les maladies qui altèrent la nutrition générale, tous les états cachectiques amènent une atrophie corrélative du thymus et en modifient la composition chimique. Cette atrophie diffère néanmoins de la régression normale en ce qu'elle est réparable. Il faut une action très prolongée de la cause morbide pour entraîner d'une façon prématurée l'involution définitive, encore celle-ci ne porte-t-elle alors que sur une partie de l'organe.

Les conditions déterminées par l'involution normale, en rapport avec l'âge du sujet, et celles résultant de troubles insoupçonnés ayant eu un retentissement sur le thymus sont donc peu favorables au calcul du poids de la glande ; à ces complications inévitables, s'ajoutent encore la faculté de *reviviscence* présentée par cet organe et la facilité avec laquelle il peut s'*hypertrophier*. On conçoit donc que les études d'histologie normale et de physiologie, soient d'une particulière ingratitude, en présence de cet organe instable ; c'est vraisemblablement la multiplicité des facteurs de cette instabilité qu'il faut rendre responsable du faible degré de nos connaissances tant histologiques que physiologiques sur cette glande, encore énigmatique.

Les considérations exposées ci-dessus nous font comprendre pourquoi les chiffres donnés par les auteurs, relativement au poids absolu de la glande, sont variables. Ces variations sont si considérables, que SAHLI, (2) puis METTENHEIMER (3) exprimèrent l'idée qu'il pouvait y avoir des influences géologiques ; cette opinion n'avait rien de surprenant, si l'on songe à ce que nous avons appris à connaître pour les thyroïdes (goitre endémique).

Récemment, en faveur de cette idée d'une influence régionale sur l'état du thymus chez l'Homme, BARBANO (1912), rapporte que SCAGLIOSI, dans une communication verbale, lui dit avoir constaté une plus grande fréquence de la persistance ou de l'hypertrophie du thymus chez les Piémontais que chez les Italiens du Sud.

(1) FRIEDLEBEN. — *Die Physiologie der Thymusdrüse*, Francfort, 1858.

(2) SAHLI. — *Die Topographische Perkussion im Kindesalter*, Berne, 1882.

(3) METTENHEIMER. — *Jahrb. f. Kinderheilk.*, vol. 46.

Pour FRIEDLEREN (*l. c.*), le poids du thymus chez l'Homme est :

De 1 à 9 mois.....	20 gr. 07
— 9 à 24 —	27 gr. 03
— 2 à 4 ans	27 gr.
— 15 à 25 —	25 gr.
— 25 à 35 —	3 gr. 01

RONCONI (*l. c.*) donne les chiffres suivants :

<i>Age</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Age moyen</i>	<i>Poids moyen en grammes</i>
Fœtus avant terme et nés à terme	6	mois 7,6	4,235
Nouveau-nés	27	— 3	10,216
De 1 à 5 ans.	4	ans 2,15	16,75
— 6 à 10 —	3	— 8,06	21,500
— 11 à 15 —	5	— 11,6	28,25
— 16 à 20 —	6	— 18,5	20,76
— 21 à 25 —	7	— 23,4	18,31
— 26 à 35 —	11	— 30,6	14,84
— 36 à 45 —	6	— 40	13,50
— 46 à 55 —	12	— 50,1	9,66
— 56 à 65 —	12	— 62,9	12,08
— 69 à 79 —	11	— 71,8	5,08

Le poids maximum du thymus se trouve donc pour RONCONI entre onze et quinze ans, c'est-à-dire à l'âge qui correspond à la puberté, comme l'avait établi HAMMAR antérieurement.

Celui-ci a donné des chiffres qui sont un peu supérieurs aux précédents ; RONCONI attribue cette différence aux maladies ayant entraîné la mort des individus dont il préleva le thymus à l'autopsie.

HAMMAR, qui a étudié le thymus de sujets morts d'accidents ou dans le cours d'une maladie aiguë, s'est mis à l'abri des causes d'involution accidentelle. Il donne les chiffres suivants :

<i>Age du sujet</i>	<i>Corps glandulaire en gr.</i>	<i>Parenchyme en gr.</i>	<i>Ecorce en gr.</i>	<i>Moelle en gr.</i>
Nouveau-nés ...	13,26	12,33	9,69	2,63
1 à 5 ans. ...	22,98	19,26	13,63	5,63
6 à 10 — ...	26,10	22,08	12,71	9,37
11 à 15 — ...	37,52	25,18	11,63	12,08
16 à 20 — ...	25,58	12,71	2,12	10,46
21 à 25 — ...	24,73	4,95	0,74	4,20
26 à 35 — ...	19,87	3,87	0,89	2,18
36 à 45 — ...	16,27	2,89	1,55	1,33
46 à 55 — ...	12,85	1,48	La moelle et l'écorce ne peuvent être sé- parées distinctement	
56 à 65 — ...	16,08	0,73		
66 à 75 — ...	6,00	0,03		

Ce tableau démontre que le poids maximum du corps glandulaire et celui du parenchyme se trouvent acquis, de 11 à 15 ans, c'est-à-dire à l'époque de la puberté ; toutefois, le poids maximum de l'écorce se trouve dans l'enfance (1 à 5 ans)

Faisant le rapport du thymus au poids corporel, HAMMAR obtint les chiffres suivants :

Nouveau-nés	4,2 0/00
1 à 5 ans.	2,2 0/00
6 à 10 —	1,2 0/00
11 à 15 —	0,9 0/00
16 à 20 —	0,5 0/00
21 à 25 —	0,4 0/00
26 à 35 —	0,3 0/00
36 à 45 —	0,3 0/00
46 à 55 —	0,2 0/00
56 à 65 —	0,3 0/00
66 à 75 —	0,3 0/00

D'après ce dernier tableau, il est facile de constater que l'involution du thymus se fait suivant une courbe continue, descendante, jusque vers l'âge de 26-35 ans, puis la courbe adopte à partir de cette époque un régime fixe.

La conclusion de HAMMAR, c'est-à-dire accroissement du thymus

jusqu'à l'âge de la puberté, a été contrôlé par SOKOLOFF (1). De l'exposé de ses 156 observations recueillies pendant dix ans, SOKOLOFF conclut également que le thymus continue à s'accroître surtout jusqu'à 6 ans, puis plus lentement jusqu'à 14 ans ; c'est à ce moment que l'involution apparaît ; on constate alors de la dégénérescence graisseuse.

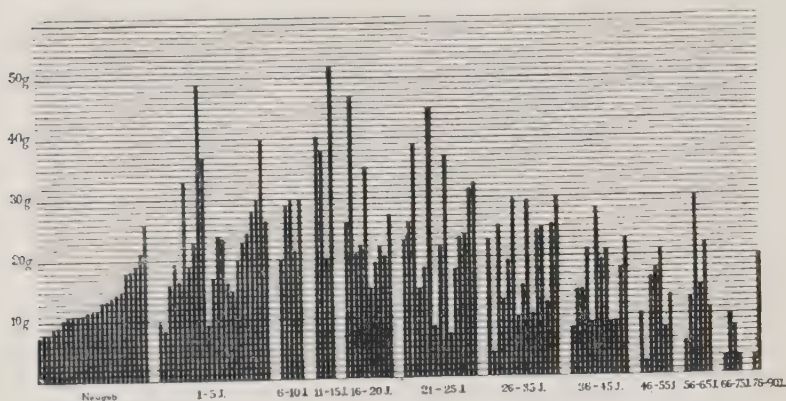


Fig. 39. — Courbe statistique montrant les Rapports du poids du Thymus avec l'âge, chez l'Homme (d'après HAMMAR.)

Les résultats de TIXIER et M^{lle} FELDZER, chez l'Homme, s'accordent sensiblement avec l'opinion de HAMMAR ; ils vont donc contre l'opinion classique (FRIEDLEBEN, SAPPEY, TESTUT, BRANCA, etc., etc.), qui fait commencer la régression du thymus vers l'âge de 2 ans, TIXIER et FELDZER observent que c'est seulement de 8 à 10 ans que la régression s'effectue d'une façon sensible (*C. R. Soc. Biol.*, 19 fév. 1910).

Contre l'opinion de HAMMAR qui place le maximum de développement vers 11-15 ans, les auteurs qui trouvent, au contraire, ce maximum après la naissance, ont objecté que les poids de HAMMAR ne sont pas exacts, ils seraient trop élevés. HART (1909) soupçonne que HAMMAR a introduit dans sa statistique des cas pathologiques déterminant une augmentation de la moyenne.

HART (2) dit encore qu'il est souvent difficile de séparer absolument le vrai parenchyme du tissu graisseux ; il dit avoir trouvé

(1) SOKOLOFF. — *Le thymus chez l'Homme, monographie de 178, p. 1910* (en russe). Ettinger, édit., Saint-Petersbourg.

(2) HART. — *Centralb. f. d. Grenzgeb. d. Méd., und Chir.*, vol XII, 1909 et *Virchow's Archiv.*, vol. CCVII, 1912, p. 27.

des thymus macroscopiquement bien constitués et limités, qui, malgré leur aspect de thymus au maximum de l'évolution, se montrent constitués, à l'examen microscopique, par une majeure partie de tissu conjonctif à côté duquel on reconnaît seulement quelques zones de tissu thymique en régression.

Récemment, BARBANO (1), tout en rendant justice à l'excellente méthode de travail de HAMMAR, prétend qu'il est sinon impossible — comme le dit DAHMS, — au moins très difficile d'établir un chiffre moyen du poids du thymus chez l'Homme ; il en donne pour raisons les nombreuses exceptions à la règle de HAMMAR, et les grandes différences entre le volume du thymus d'individus de même âge.

Pour HART, le thymus acquiert son plein développement dans les deux premières années de la vie ; à partir de cet âge, il reste normalement stationnaire jusqu'à la puberté et subit ensuite une involution physiologique rapide. Quand on observe une involution avant l'époque de la puberté, celle-ci est pathologique.

HAMMAR et HART sont donc d'accord pour considérer le thymus comme un organe important pendant toute la période de développement de l'organisme, pour l'un et pour l'autre il n'y a pas d'involution physiologique avant l'âge de la puberté ; ils sont seulement en contradiction quand il s'agit de fixer l'époque de la vie pour laquelle le thymus atteint son maximum de développement.

L'opinion de HART est en somme intermédiaire entre celle de HAMMAR et celles exprimées par les auteurs plus anciens : VIERORDT, FRIEDLEBEN, COOPER, AMMANN, HAUGSTED, etc. Pour ceux-ci, le thymus était, chez l'Homme, un organe continuant à s'accroître de la naissance jusque vers l'âge de 2 ou 4 ans, époque à laquelle se produirait sa régression normale.

En résumé, ces faits et théories contradictoires ne font que confirmer ce que nous avons dit au début de ce paragraphe sur l'extrême difficulté d'établir un rapport exact entre le poids du thymus et l'âge de l'individu. Ajoutons toutefois que les recherches effectuées sur les animaux de laboratoire confirment l'opinion de HAMMAR, selon laquelle, nous le répétons, le Thymus évolue en progression jusqu'à l'âge de la maturité sexuelle.

Chez les MAMMIFÈRES, autres que l'Homme, l'involution du thymus suivant l'âge, est également connue depuis longtemps. Le début de l'involution varie beaucoup suivant l'espèce considérée.

Chez le *Chien*, l'évolution est précoce puisque, d'après BAUM, elle débute quinze jours après la naissance. Chez le Chien nouveau-né

(1) BARBANO. — *Virchow's Archiv.*, vol. CCXII, 1912, p. 1.

le poids du thymus est à celui du corps comme 1:250. Dans les deux premières semaines, il s'élève et devient 1:170, puis il s'abaisse, tombe à 1:200 et 1:1.600. Il reste encore des vestiges de la glande vers deux ou trois ans. Pour HAMMAR, les résultats de BAUM ne sont justifiés que si celui-ci s'est trouvé en présence d'involutions accidentelles ; en effet, même chez des Chiens de 10 ans et 15 ans il a pu trouver des restes tout à fait caractéristiques du parenchyme thymique.

Chez le Chien, ce sont les lobes cervicaux qui régressent tout d'abord, secondairement les lobes thoraciques.

MATTI (1912) s'est élevé contre l'opinion de BAUM ; faisant état du poids de 30 thymus extirpés chez des animaux dont l'âge variait entre 18 jours et 10 mois 3 semaines, il établit le tableau suivant :

<i>Age</i>	<i>Série n°</i>	<i>Rapport du poids du thymus au poids du corps pour mille</i>	
18 jours	7.....	3.1	} 3.45
	8.....	3.8	
4 semaines	5.....		5.0
5 —	4. n ^{os} 7-10	2.3	} 3.2
	5. n ^{os} 14	4.1	
6 semaines	2.....	2.08	} 2.16
	6. n ^o 18 et 19.	2.25	
8 semaines	1.....		0.94
12 semaines	3.....		0.90
4 mois 1/2	4. n ^o 12		2.7
5 — 1/2	6. n ^o 22 et 23		1.5
6 — 1 semaine	4. n ^o 11		1.5
10 — 3 semaines	7. n ^o 29		0.57

Ces chiffres indiquent sans aucun doute que l'involution de l'âge chez le Chien n'est pas aussi précoce que le prétendait BAUM pour lequel le rapport pour mille était : 4 0/00 après la naissance ; 5,8 0/00 à 14 jours ; 0,83-0,62 0/00 vers 2 ou 3 mois. Pour MATTI, l'involution de l'âge ne commence pas chez le Chien avant 4 mois. Les chiffres donnés par KLOSE et VOGT sont également contraires aux conclusions de BAUM.

Chez le *Chat*, HAUSTED, FRIEDLEBEN, GHKA, PFLUCKE ont observé la régression physiologique d'après l'âge. D'après FRIED-

LEBEN, le thymus du Chat s'accroît jusqu'à l'âge de 6-10 mois ; c'est à la fin de la première année, qui coïncide précisément avec la puberté, que le poids absolu de l'organe est le plus élevé. ГИКА a vu les lobes thymiques thoraciques du Chat, recouvrir encore une grande partie du péricarde.

Chez le *Lapin*, les recherches les plus circonstanciées sont celles de SÖDERLUND et BACKMANN (1) ; ils donnent les chiffres suivants :

Age	Poids du thymus	Parenchyme	Ecorce	Moelle	Tissu interstitiel
Nouv.-né	0,10	0,10	0,084	0,015	0,001
1 semaine.	0,35	0,34	0,309	0,033	0,006
2 —	0,46	0,44	0,361	0,076	0,044
3 —	0,96	0,86	0,683	0,173	0,102
4-6 —	1,07	1,00	0,769	0,232	0,107
2-3 mois .	1,69	1,56	1,261	0,295	0,139
4 —	2,49	2,30	1,875	0,425	0,167
5 —	2,34	2,08	1,712	0,371	0,259
6 —	1,68	1,31	1,029	0,278	0,299
7-8 —	1,62	1,30	1,001	0,296	0,326
1 an	0,98	0,58	0,485	0,145	0,400
2 ans. ...	1,32	0,47	0,502	0,145	0,843

Par ce tableau, on constate que le poids le plus élevé du corps thymique est atteint chez le Lapin, à l'âge de 4 mois ; ce serait l'époque où la spermatogénèse débute.

Pour le thymus du Cobaye, PATON et GOODALL (2) ont donné toute une série de pesées, dont nous extrayons les suivantes :

(1) SÖDERLUND et BACKMANN. — *Archiv. f. mikr. Anat.*, vol. LXXII, 1909

(2) PATON et GOODALL. — *The Journal. of Physiol.*, 1904, vol. XXXI, p. 49.

<i>Série</i>	<i>Poids du Cobaye</i>	<i>Poids total du thymus</i>	<i>o/o de thymus du poids corporel</i>
I.....	180	0,38	0,21
	180	0,43	0,24
	180	0,42	0,23
II.	212	0,135	0,06
	172	0,075	0,04
	172	0,09	0,05
III.	169	0,230	0,14
	170	0,267	0,15
IV	60	0,158	0,20
	47	0,076	0,16
V	43	0,293	0,67
	33	0,190	0,57
VI	40	0,123	0,30
	40	0,128	0,32
	41	0,130	0,28
	46	0,140	0,30

D'une moyenne de 64 pesées, ils présentent les chiffres suivants :

Pour un cobaye de	0-100 grammes,	le thymus pèse		0,19
—	101-200	—	—	 0,22
—	201-300	—	—	 0,25
—	301-400	—	—	... 0,18
—	au-dessus de 400 gr.	—	—	 0,18

D'autre part, le rapport du poids de la glande au poids du corps donne :

Poids du corps	0- 50 gr.,	poids relatif du thymus,	5,7 pour mille
—	51-100	—	2,2 —
—	101-150	—	1,1 —
—	151-200	—	1,3 —
—	201-250	—	1,5 —
—	251-300	—	1,5 —
—	301-350	—	1,0 —
—	351-400	—	0,3 —
—	au-dessus de 400 gr.	—	0,3 —

La croissance du thymus est donc continue jusqu'à ce que l'animal atteigne un poids de 300 grammes environ, ce qui correspond à l'âge de deux mois. A ce moment, l'animal est pubère ; le thymus entre en involution.

INVOLUTION SAISONNIÈRE

Chez les Vertébrés inférieurs, on a constaté, à côté de l'involution sénile, et de l'involution accidentelle possible, une involution particulière, à laquelle on peut donner le nom d'*Involution saisonnière*. Cette dernière n'est, à proprement parler, qu'une modalité de l'involution accidentelle ; pourtant, le terme « accidentelle » ne correspond pas à la réalité des faits, puisqu'en somme l'involution saisonnière est une involution physiologique.

VER ECKE a vu que le thymus de la grenouille subit, pendant l'hiver, une involution aussi intense que celle ayant lieu sous l'influence du jeûne ; d'après BONNET, l'organe très développé chez les animaux hibernants, s'atrophie pendant le sommeil hibernant.

Chez le *Lacerta viridis*, DUSTIN signale que le thymus des animaux sacrifiés en septembre est d'un volume très réduit, égal au tiers du volume de la glande des animaux sacrifiés au printemps ; il ne peut dire avec certitude s'il s'agit de l'involution définitive ou d'une involution saisonnière.

Quoi qu'il en soit, l'existence d'une involution saisonnière chez ces animaux ne fait pas de doute : « Le thymus des Reptiles présente des alternatives saisonnières de suractivité et de repos. Les périodes d'activité deviennent de moins en moins intenses avec l'âge et finissent par disparaître (1) ».

Cette conclusion générale se confirme par les recherches d'AIMÉ (2), sur le thymus des Chéloniens, pour lequel il constate des variations annuelles de taille et de structure. « Les différentes espèces chez lesquelles j'ai pu suivre l'évolution de cet organe ont toutes montré que, pendant le repos hibernant, ses lobes sont très réduits et qu'il se régénère au printemps et dans le courant de l'été pour atteindre son développement maximum à l'automne.

D'après les caractères de cette involution, AIMÉ rapproche l'évolution annuelle des Chéloniens (*Emys vittata*, *Clemys leprosa*, *Testudo mauritanica*) de l'évolution embryologique de l'organe.

L'*involution accidentelle* n'est pas chose rare chez les Vertébrés inférieurs ; DUSTIN a pu constater plusieurs fois, chez *Callopeltis*

(1) A. P. DUSTIN. — *Archives de Zool. expér.*, 1909, 2, 5^e série, p. 43.

(2) AIMÉ P. — *C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} juin 1912, p. 889.

Esculapis et Gongylus ocellatus notamment, la nécrose à peu près complète du centre du thymus. Dans un autre cas, chez *Tropidonotus natrix*, il observa la destruction de la zone médullaire par une abondante hémorragie interstitielle.

HISTOLOGIE ET HISTOGÉNÈSE

Les premières ébauches thymiques sont constituées nous l'avons vu par des tubes épithéliaux. De l'endoderme de la troisième fente branchiale chez les Mammifères par exemple, se détache un bourgeon constitué par une assise de cellules cylindriques délimitant une lumière centrale ; bientôt ce bourgeon se divise vers la ligne médiane et s'allonge en se ramifiant ; les cellules épithéliales qui le constituent se multiplient activement, se superposent les unes aux autres, et finissent par occuper la cavité centrale de l'ébauche primitive.

HAMMAR (1905), BELL (1905), DUSTIN (1910), ont pu voir qu'à ce moment le cytoplasma des cellules thymiques se modifie, des vacuoles apparaissent, elles transforment les cellules prismatiques en cellules étoilées ; s'anastomosant par leurs prolongements, elles constituent entre elles un réticulum d'origine épithéliale.

Toutes les étapes de cette transformation peuvent être trouvées dans un bourgeon thymique.

Le thymus des premiers mois de la vie intra-utérine est donc constitué sans le moindre doute d'éléments épithéliaux ; peu à peu, son aspect change, *il se transforme en organe d'apparence lymphoïde*. Il perd le contact avec la surface épithéliale qui lui a donné naissance, les vaisseaux pénètrent l'épithélium ; dès le troisième mois, sur un fœtus humain de 11 centimètres, la transformation est complète ; c'est le *thymus lymphatique* ou *lymphoïde* des auteurs classiques.

A cette période, l'organe a sensiblement la même structure qui sera celle de son développement maximum.

Sur une coupe de thymus complètement développé, on observe que le parenchyme lobulaire est divisé en deux zones, plus ou moins nettement limitées ; l'une d'elles se fait remarquer parce qu'elle est notablement moins transparente que les parties centrales qui contiennent plus de vaisseaux ; la première est la ZONE CORTICALE, la seconde est la ZONE MÉDULLAIRE ; la charpente de ces deux zones est un tissu réticulé, c'est le *réticulum thymique* ; HAMMAR,

a bien démontré, comme nous l'avons rappelé ci-dessus, que le réticulum thymique, c'est-à-dire l'élément le plus important du parenchyme thymique, est un tissu épithélial uniforme, avec toutefois quelques caractères différentiels dans l'écorce et dans la moelle.

A côté du réticulum cellulaire se trouve un réticulum conjonctif qui se compose de fibrilles et de faisceaux indépendants ; d'après

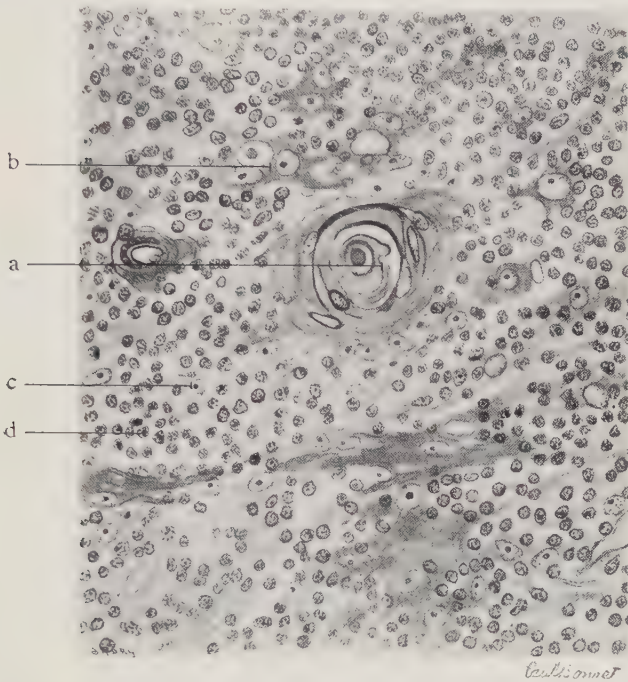


Fig. 40. — Thymus de Chat. Substance médullaire normale
Zenker. Hémalum. Eosine G = 400 diamètres

a, corpuscules de HASSALL; b, groupe de cellules du réticulum vieillies évoluant vers la formation d'un corpuscule de HASSALL; c, noyau du réticulum normal; d, petites cellules thymiques. (Cliché CRÉMIEUX.)

HAMMAR, il faut séparer entre elles deux sortes de fibres conjonctives, différentes par leur genèse et par leurs propriétés microchimiques. D'une part, ce sont les fibrilles du tissu conjonctif vrai accompagnant les vaisseaux, et dont quelques-unes se séparant de la masse péri-vasculaire pénètrent dans le parenchyme ; d'autre part, ce sont de fines fibrilles analogues aux fibres de KROMAYER.

Dans les mailles du réticulum on trouve les cellules qui forment le deuxième élément morphologique du thymus ; une partie de

ces cellules appartiennent génétiquement aux cellules du réticulum, mais elles sont libres dans le parenchyme.

D'une plus grande importance sont les petites cellules du thymus, ou *lymphocytes du thymus*, ou *thymocytes*, situées dans l'écorce; elles représentent le parenchyme thymique proprement dit; d'autre part on trouve des formations particulières, caractéristiques du tissu thymique, ce sont les corpuscules de HASSALL, situés dans la partie médullaire.

Le *réticulum*, la *petite cellule thymique* ou *thymocyte*, le *corps de Hassall* ou *corps concentrique* sont les éléments fondamentaux du thymus. A ces éléments s'ajoutent des cellules variables en qualité et en quantité suivant l'espèce, l'animal, l'âge de celui-ci ou la saison pendant laquelle ont été faites les observations.

En résumé, quand on examine à un grossissement moyen une coupe d'un lobule thymique de vertébré jeune, on remarque qu'il est constitué par une quantité innombrable de petites cellules, très petites, à noyau plus ou moins régulièrement sphérique, très chromatique. Ces cellules sont surtout abondantes à la périphérie du lobule, elles sont à cet endroit étroitement appliquées les unes contre les autres. A la périphérie des lobules, parmi ces petites cellules thymiques ou thymocytes, on trouve d'abondantes mitoses. Au centre du lobule, on observe également des cellules analogues aux thymocytes, mais plus volumineuses, moins nombreuses, non appliquées l'une contre l'autre, mais lâchement unies entre elles. Elles ne montrent pas de mitoses. A un plus fort grossissement, on constate que la petite cellule thymique présente un noyau arrondi, riche en chromatine, renfermant quatre à six nucléoles volumineux qui se disposent les deux plus gros au centre, les autres à la périphérie nucléaire dont ils paraissent être des épaississements; le protoplasma de ces cellules est très réduit. Cette description légitime en quelque sorte la comparaison que l'on a fait de ces cellules thymiques avec les lymphocytes et de l'organe tout entier avec un ganglion lymphatique. Cependant, contre cette conception s'élève le fait que dans le lobule thymique, la zone germinative est périphérique, alors que dans le ganglion lymphatique, la zone germinative est centrale.

Avant d'étudier les corps de HASSALL, nous dirons quelques mots des théories ayant eu successivement cours pour expliquer la transformation du thymus primitif, épithélial, d'origine nettement endodermique, en organe dont les éléments les plus caractéristiques (*petites cellules thymiques*) ont tous les caractères de cellules mésodermiques.

Théories sur l'origine et l'évolution des petites cellules thymiques

Le mécanisme qui préside à la transformation de la glande épithéliale primitive en un organe d'apparence lymphoïde a donné lieu à plusieurs théories.

THÉORIE DE LA SUBSTITUTION

Soutenue particulièrement par HIS (1), en 1880 et STIEDA en 1882 (2); GULLAND, HERTWIG, SCHAFFER, VON EBNER, l'adoptent.

D'après cette théorie, le thymus épithélial primitif est refoulé, détruit par la pénétration de nombreux lymphocytes; ceux-ci se substituent aux cellules épithéliales qui disparaissent complètement ou à peu près complètement. Les seuls résidus épithéliaux seraient les corps décrits par HASSALL pour la première fois sous le nom de corps concentriques.

Le mode de destruction varie avec les auteurs. Pour HERTWIG, les masses épithéliales se laissent envahir en tous sens par du tissu conjonctif et des vaisseaux; des lymphocytes sortis par diapédèse viennent former dans le tissu conjonctif des flots lymphoïdes qui dissocient le tissu épithélial; les restes de ce tissu constituent les corpuscules de HASSALL.

STIEDA voit s'interposer entre le tube épithélial primitif un anneau de tissu lymphoïde richement vascularisé; cet anneau se développe seul à l'exclusion du tissu épithélial et amène bientôt l'atrophie complète de ce dernier.

GULLAND (3) admet l'invasion du thymus par des lymphocytes et la destruction des éléments épithéliaux par phagocytose.

(1) HIS. — *Anat. menschlicher Embryonen*, I, 1880; III, 1885, Leipzig, et *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1881.

(2) STIEDA. — *Untersuch. über. d. Entwicklung der gland. Thymus, gl. Thyroide. u. gl. Carotida*, Leipzig, 1881.

(3) GULLAND. — *Laboratory reports issued by the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 1891.

THÉORIE DE LA TRANSFORMATION DIRECTE

La théorie de la transformation directe a été défendue par KOELLIKER, A. DAHMS, TOURNEUX et HERMANN, RETTERER, SCHAFFER, PRENANT, etc. D'après KOELLIKER, les lobules épithéliaux perdent leur cavité centrale, les cellules qui les constituent se rapetissent, la glande envahie par des vaisseaux et du tissu conjonctif, prend l'aspect et la structure des follicules clos.

Pour RETTERER (1), toutes les glandes closes (thymus, rate, pituitaire, thyroïde, plaques de PEYER, follicules clos, bourse de FABRICIUS chez les Oiseaux) dérivent de l'épithélium digestif, toutes les cellules propres de ces glandes sont et restent épithéliales, le mésoderme leur fournit simplement leur trame conjonctive et leurs vaisseaux, d'où la formation d'un tissu mixte, le tissu *angiothélial*.

RETTERER est revenu récemment sur sa manière de voir qu'il maintient : « Le thymus est formé de lobules dont la substance corticale est découpée en segments ou follicules, grâce à la pénétration des lames ou septa conjonctifs qui émanent de la charpente conjonctive interlobulaire. Ces septa n'arrivent pas à segmenter le centre du lobule, de sorte que tous les follicules du même lobule possèdent, pour ainsi dire, un centre médullaire commun. Sauf la charpente interlobulaire, tout le lobule thymique est d'origine épithéliale, qui, peu à peu, se transforme en tissu réticulé et vasculaire. »... et, plus loin : « Le thymus, les amygdales, les plaques de PEYER et la bourse de FABRICIUS ont de commun, à notre avis du moins, de provenir d'invaginations ou de bourgeons épithéliaux qui pénètrent dans le mésoderme. Ce dernier ne fournit que la charpente interlobulaire ou interfolliculaire. L'épithélium, au contraire, prolifère et les nouvelles générations épithéliales qu'il produit se transforment en trame vasculaire et en lymphocytes... ; thymus, amygdales, plaques de PEYER, bourse de FABRICIUS sont tous d'origine épithéliale et constituent les uns et les autres des foyers producteurs de lymphocytes. »

PRENANT (2) est parvenu à saisir des formes de transition entre les cellules épithéliales et les éléments du thymus définitif. Il dit n'avoir jamais constaté au cours du développement d'amas de

(1) RETTERER. — *Journ. de l'Anal. et de la Physiol.*, 1885, 1888, 1893, et *C. R. Soc. Biol.*, 22 février 1913, vol. LXXIV, p. 382.

(2) PRENANT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1893, p. 546 ; *La Cellule*, 1894, vol. X, fasc. 1, p. 87., *Anatomie de Poirier*, t. IV, p. 11.

leucocytes dans le tissu conjonctif périthymique et de signes de diapédèse. De ses recherches, il conclut que dans un premier stade, les *cellules épithéliales* se multiplient activement par cinèse et donnent naissance à des *cellules-filles de même nature* ; dans un second stade, ces dernières produisent soit par cinèse, soit par bourgeonnement ou sténose, des *cellules petites-filles* ou *lymphoblastes*, représentant les éléments à noyau clair ; ceux-ci, à leur tour, forment par cinèse les *lymphocytes* proprement dits (thymocytes, petites cellules thymiques), c'est-à-dire les cellules à noyau petit et foncé. Il faut cependant dire qu'en 1903, PRENANT et SAINT-RÉMY sont peu affirmatifs : « Nous n'oserions cependant affirmer la provenance épithéliale des éléments lymphatiques du thymus et c'est plutôt faute d'avoir constaté l'immigration des leucocytes que nous concluons à leur origine autochtone. »

BEARD (1894-1900) non seulement admet l'origine endodermique de la petite cellule thymique, mais encore il fait du thymus l'organe de production des lymphocytes, cette vue a d'ailleurs été démontrée erronée.

DUSTIN s'est récemment prononcé d'une façon catégorique sur l'origine épithéliale de la « petite cellule thymique » : « Partisan de la théorie transformiste, nous estimons que la petite cellule thymique représente un élément spécifique d'origine endodermique et n'ayant que de simples analogies de forme avec les lymphocytes vrais. »

Chez l'embryon, la petite cellule thymique procède des cellules épithéliales de l'ébauche branchiale. Chez l'adulte, pendant toute la durée de l'activité du thymus, les petites cellules thymiques se renouvellent incessamment, prenant naissance à la périphérie des lobules où s'observent de nombreuses karyokinèses. Par la formation de nouvelles cellules, les cellules plus anciennes se trouvent continuellement refoulées vers le centre de l'organe... Jamais, tant au cours de l'histogénèse que de la période d'activité, le thymus des Reptiles n'est envahi par de petits lymphocytes... L'origine des petites cellules thymiques, leur renouvellement dans les couches périphériques des lobules nous amènent à les considérer comme les éléments propres du thymus ; nous dirons, comme les seuls éléments caractéristiques du thymus ». (*l. c.* p. 192).

LA THÉORIE DE LA JUXTAPOSITION

Elle est formulée par VER EECKE (1). D'après cette théorie, le tissu thymique résulte de la juxtaposition de deux tissus très différents vivant chacun d'une vie propre. Il n'y a ni substitution ni transformation directe, mais juxtaposition des cellules lymphatiques venues du dehors aux cellules épithéliales primitives de la glande.

Les cellules épithéliales persistent pendant toute l'existence de l'organe, elles se transforment à certaines périodes d'activité fonctionnelle en corps concentriques de HASSALL, lesquels ont une propriété sécrétoire.

Les cellules thymiques ou thymocytes sont, au contraire, de véritables éléments lymphatiques.

Le tissu thymique est un tissu mixte, un tissu *lymphothélial*.

La théorie de VER EECKE ne fut pas admise, ne reposant pas sur des preuves convaincantes.

Aucune des trois théories que nous venons d'esquisser en leurs grands traits ne paraît actuellement prépondérante, la théorie de la transformation conserve des partisans convaincus, mais elle ne paraît pas se généraliser.

THÉORIE DE L'INFILTRATION

OU DE L'IMMIGRATION (HAMMAR)

A la suite de ses recherches sur le thymus placoïde des Téléostéens (1908), HAMMAR se prononce nettement contre l'origine autochtone des lymphocytes du thymus ; ceux-ci sont des éléments du sang immigrés dans le tissu épithélial primitif. « *Die thymus ist ein epitheliales Organ, das von Lymphocyten durchsetzt ist.* »

En dehors des faits purement morphologiques qui l'amènent à cette conception, il trouve sa vue appuyée par les travaux de RUDBERG sur l'action des modifications du parenchyme thymique sous l'influence des rayons de RÖNTGEN (2). Celui-ci observa au cours de ses recherches que les lymphocytes thymiques ont comme ceux du sang un protoplasma basophile, qu'ils sont animés de mou-

(1) VER EECKE. — *Bull. Acad. Roy de Belgique.*, 1898, 28 janvier, et *Ann. Soc. Méd. de Gand.*, 1899, juillet.

(2) RUDBERG. — *Arch. f. Anat. und. Physiol. Anat. Abl.*, 1907, supplément.

vements amiboïdes, qu'ils ont la même sensibilité aux rayons X que les lymphocytes du corps ; enfin que, lorsqu'on soumet le thymus à l'action des Rayons X, les lymphocytes disparaissent, et on met en évidence la charpente réticulée. Si au cours de l'irradiation tous les lymphocytes thymiques sont détruits, on assiste à l'entrée de nouveaux lymphocytes dans le thymus ; celle-ci se fait par les gaines périvasculaires. REGAUD et CRÉMIEU, JOLLY, ont également observé la sensibilité des cellules thymiques à l'irradiation.

Il résulte donc que, pour HAMMAR, les petites cellules thymiques seraient assimilables aux leucocytes mononucléaires.

Un autre argument s'ajoute aux faits anatomiques, c'est un résultat biologique, obtenu par RITCHIE (1908) par application de la méthode de déviation du complément ; il observe qu'un sérum thymotoxique montre de l'affinité non seulement pour les récepteurs du thymus, mais aussi pour les ganglions lymphatiques et la rate des animaux fournisseurs de l'antigène ; une faible déviation s'observait avec la moelle osseuse ; aucune n'était remarquée avec le foie, les capsules surrénales, la thyroïde, etc.

Pour REGAUD et CRÉMIEU, les petites cellules thymiques ne sont pas des lymphocytes immigrés, elles naissent dans le thymus, à la périphérie du lobule où l'on remarque des *couronnes germinatives* (désignation opposée aux *centres germinatifs* du ganglion).

D'autre part, REGAUD et CRÉMIEU différencient la petite cellule thymique de la corticale, *cellule jeune*, de la petite cellule thymique de la médullaire, *élément mûr*. Il y a donc une évolution de la petite cellule thymique : née dans la zone périphérique de la substance corticale, la petite cellule thymique est repoussée au sein de cette substance en un trajet centripète ; à mesure qu'elle vieillit, elle devient plus sensible aux rayons X. Arrivée à la frontière médullo-corticale, la cellule thymique rencontre des vaisseaux, elle pénètre dans un capillaire et peut *s'échapper du thymus par cette voie*. Mais toutes les cellules n'émigrent pas ; un certain nombre continuent leur marche progressive vers le centre du lobule ; elles pourront ou s'en évader par un vaisseau ou bien on trouvera leurs débris dans un corpuscule de HASSALL.

REGAUD et CRÉMIEU sont donc nettement opposés à la théorie de « l'immigration » ; pour eux, *la petite cellule est bien un lymphocyte* si l'on veut, *mais un lymphocyte d'une espèce particulière* ; se différenciant par certaines réactions biologiques des éléments du ganglion lymphatique.

LES ORGANES LYMPHO-ÉPITHÉLIAUX DE JOLLY;
LE THYMUS
EST UN ORGANE LYMPHO-ÉPITHÉLIAL

Se basant sur ses recherches sur la bourse de FABRICIUS des Oiseaux, sur son étude de l'action du jeûne sur le thymus, sur les études de HAMMAR sur le thymus des Téléostéens, sur celles de RUDBERG, REGAUD et CEÉMIEU sur l'action de l'irradiation du thymus, sur les résultats obtenus par lui, en collaboration de LEWIN sur l'action des Rayons X sur la bourse de FABRICIUS des Oiseaux, JOLLY a formulé récemment sa conception des organes lympho-épithéliaux.

Le jeûne a surtout pour résultat de raréfier les lymphocytes thymiques, de faire disparaître la substance corticale ; il produit une séparation beaucoup plus tranchée du tissu épithélial et du tissu lymphoïde (1).

Suivant la conception de JOLLY le tissu épithélial primitif est pénétré par les cellules lymphoïdes, mésodermiques ; les cellules épithéliales subsistent, mais modifiées, adaptées à un nouveau rôle.

Dans la théorie de JOLLY, le lobule thymique tout entier est lympho-épithélial (substance corticale et substance médullaire) : la question de savoir dans quelle mesure le tissu mésodermique, qui pénètre avec les vaisseaux, se mélange au tissu lympho-épithélial est évidemment d'importance secondaire.

En conclusion, nous voyons que la théorie de l'origine endodermique des petites cellules thymiques par transformation directe, opinion qui semblait rallier tous les histologistes est actuellement fortement battue en brèche. Il faut donc considérer dans le thymus, comme le dit SALKIND (2), « trois catégories d'éléments différents et indépendants : les cellules lymphoïdes, le tissu conjonctivo-vasculaire, et la charpente épithéliale. » ; mais les auteurs ne s'accordent pas sur la façon dont les formations mésodermique et endodermique participent à l'édification du parenchyme thymique.

(1) JOLLY et LEWIN. — *C. R. Soc. Biol.*, 4 nov. 1911, p. 374, et JOLLY. — *C. R. Assoc. des Anatomistes.*, 13^e réunion, Paris, 1911; *C. R. Soc. Biol.*, 14 mars 1913, p. 540.

(2) SALKIND. — *Arch. Anat. microscop.*, vol. XV, fasc. II et III, p. 315.

Les Corpuscules concentriques ou Corps de Hassall

Ces formations anatomiques ont été découvertes par HASSALL (1846) ; HENLE les désigna plus tard (1847) sous le nom de l'anatomiste qui les découvrit, ECKER (1) les qualifie de « corpuscules concentriques » et VERNEUIL de « globules épidermiques » ; ils sont situés dans la zone médullaire. Pour DUSTIN, ces corps ne seraient pas l'apanage exclusif de la partie médullaire, ils peuvent être répartis dans les deux zones. Ils forment un élément tout à fait caractéristique du thymus, suffisant à lui seul à éloigner l'idée que cet organe est un ganglion lymphatique ; c'est le second argument histologique que nous donnons contre cette opinion. On ne connaît guère le moment d'apparition de ces éléments ; d'après GHICA, ils apparaîtraient entre le quatrième et le cinquième mois.

Ce sont des éléments qui mesurent de 17μ à un $1/2$ millimètre de diamètre ; ils sont formés de deux parties. Une partie périphérique constituée par des lamelles d'apparence cornée, imbriquées en bulbes d'oignons autour de la zone centrale ; dans ces lamelles, on trouve des débris nucléaires. La zone centrale dans les formes jeunes est représentée par une ou plusieurs cellules sphériques ou polyédriques, analogues à des cellules épithéliales.

Ces éléments subissent une régression continue se traduisant par une dégénérescence hyaline, colloïde ou graisseuse, crétacée. C'est le centre du corpuscule qui dégénère le premier ; plus tard les corpuscules dégénérés se transforment en une véritable cavité kystique, renfermant des débris cellulaires, une matière colloïde, de la graisse, de la cholestérine, des débris pigmentés, des globules rouges, d'après certains auteurs. Bien entendu, cette description très générale subit des modifications de détail ; d'une façon très habituelle, nous retiendrons seulement que les cellules centrales sont dégénérées tandis que les cellules périphériques peuvent être d'apparence normale. Deux corps de HASSALL peuvent être fusionnés, ce sont les corpuscules composés ou pluricentriques ; quelques-uns, par contre, peuvent être composés de deux ou trois cellules ; parfois même d'une seule.

(1) ECKER. — *Wagner's Handwörterbuch der Phys.*, IV, 1853.

Les cellules du corps de HASSALL sont très différentes des petites cellules thymiques ; elles sont de grande taille, à noyau vésiculeux et peu chromatique, à protoplasma abondant.

JOLLY et LEWIN (1) ont étudié ces corps chez les Oiseaux (Pigeon, Canard, Poulet), ils ont conclu de cette étude que les corps de HASSALL sont plus rares chez les Oiseaux que chez les Mammifères ; ils affectent une disposition spéciale. « Au lieu d'être plongés en plein tissu lymphoïde, ils sont, le plus souvent, contenus au milieu de masses ou cordons cellulaires, d'aspect épithélial, et qui très souvent ne contiennent aucune formation concentrique. Les corpuscules de HASSALL apparaissent ainsi, chez les Oiseaux, comme une évolution particulière et localisée des masses épithélioïdes de la substance médullaire ; ils semblent, du reste, varier de nombre et d'importance avec les espèces ; ils nous ont paru plus nombreux chez le Canard que chez le Pigeon, et plus nombreux chez le Pigeon que chez le Poulet ».

Origine des Corpuscules de Hassall

Nous allons retrouver ici, entre les auteurs, les mêmes divergences de vues dont nous avons donné l'exposé succinct à propos des petites cellules thymiques.

Parmi les anciennes opinions, nous citerons seulement celle de HASSALL qui faisait dériver ses corps concentriques de divisions cellulaires répétées.

Deux théories se sont longtemps partagé l'opinion des histologistes : la *théorie vasculaire ou mésodermique*, surtout défendue par AFANASSIEW (2), NUSBAUM et MACHOWSKY (3), PRYMAK (4), et reprise récemment par DUSTIN avec quelque variante et la *théorie épithéliale ou endodermique*.

LA THÉORIE VASCULAIRE

Pour AFFANASSIEW, le corps concentrique provient de l'involution des capillaires thymiques ; NUSBAUM et ses élèves PRYMAK et MACHOWSKY, font intervenir dans la genèse du corps de HASSALL tous les éléments constitutants du capillaire : c'est ainsi que les leuco-

(1) JOLLY et LEWIN. — *C. R. Soc. Biol.*, 4 novembre 1911, p. 372.

(2) AFANASSIEW. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 1877, vol. XIV, f. 3.

(3) NUSBAUM et MACHOWSKY. — *Anat. Anz.*, 1902, p. 110.

(4) PRYMAK. — *Anat. Anz.*, 1902, vol. XXI.

cytes circulant phagocytent les hématies, que l'endothélium prolifère, que les gaines périvasculaires s'hypertrophient et peuvent donner naissance à des cellules épithélioïdes. DUSTIN qui assimile les cellules myo-épithélioïdes des Reptiles aux corpuscules de HASSALL, reconnaît l'origine mésodermique de ceux-ci; les cellules myo-épithélioïdes résultant de la régression des capillaires intra-thymiques.

LA THÉORIE ÉPITHÉLIALE OU ENDODERMIQUE

D'après cette théorie formulée par HIS et STIEDA (1882), les corpuscules de HASSALL représentent les reliquats encore capables d'évolution de l'ébauche épithéliale à laquelle se sont substituées les cellules lymphatiques. PRENANT (1894), HAMMAR (1905) font dériver les corps de HASSALL des cellules du réticulum thymique. D'après HAMMAR, une cellule du réticulum augmente de volume jusqu'à prendre peu à peu une forme sphérique; les cellules périphériques augmentent aussi de volume et s'accolent à la première; la cellule centrale dégénère bientôt, les cellules périphériques se transforment, deviennent hyalines (contiennent du colloïde), ou prennent un aspect grossièrement fibrillaire.

BELL (1906) estime que les corps de HASSALL représentent des modifications du syncytium épithélial de la moelle, contenant à une période de son développement un ou plusieurs noyaux et dont le cytoplasma est partiellement ou entièrement transformé en colloïde, c'est-à-dire en une substance hyaline d'origine épithéliale, qui ne donne pas les réactions de la mucine (1).

PFLUCKE (1906), TAROZZI (1906), MIETENS, MAXIMOW (1909) font naître les corpuscules de HASSALL aux dépens du réticulum d'origine épithéliale.

Les recherches de REGAUD et CRÉMIEU sur les thymus irradiés, celles de JOLLY et LEWIN sur les thymus d'animaux en inanition, ont apporté tout récemment des faits très probants sur l'origine épithéliale des corps de HASSALL.

Lorsqu'on fait agir sur la région thymique de jeunes chats, en protégeant les autres parties du corps, une dose moyenne unique de Rayons X filtrés sur un millimètre d'aluminium, REGAUD et CRÉMIEU (2) ont vu que le thymus devient le siège d'un processus d'abord régressif, ensuite régénératif. « Après que les petites cellules thymiques tuées par les rayons ont été résorbées (36 à 48 h.) les

(1) BELL. — *Amer. Journ. of. Anat.*, vol. V, 1906.

(2) REGAUD et CRÉMIEU. — *C. R. Soc. Biol.*, 1911, p. 325, 28 novembre.

corpuscules de HASSALL augmentent peu à peu de volume. Au cinquième jour, ils sont déjà quatre ou cinq fois plus gros qu'à l'état normal. Du huitième au treizième jour, ils sont ordinairement

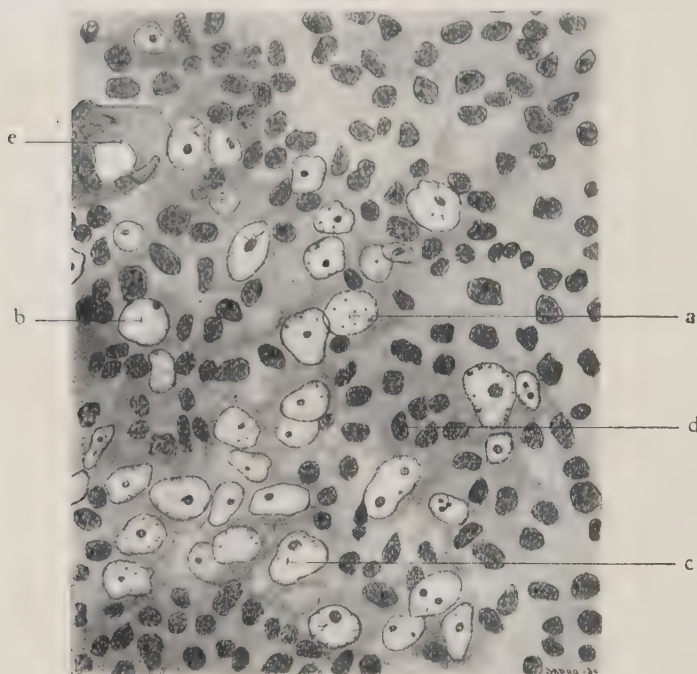


**Fig 41. — Thymus de Chat
trente jours après une röntgénisation modérée**

Zenker. Hémalun. Eosine. G = 800 diamètres.

Substance médullaire; phase préliminaire de la formation
d'un corpuscule de HASSALL.

*On voit les noyaux du réticulum amassés en ce point, dont
plusieurs (a, b, c) présentent des signes de dégénérescence
(gonflement, raréfaction de la chromatine, disparition ou position
périphérique du nucléole); d, petites cellules thymiques;
e, vaisseau. (Cliché CRÉMIEU.)*

gigantesques, et représentent à eux seuls la moitié au moins du parenchyme, d'ailleurs extrêmement réduit... » AUBERTIN et BORDET (1909) avaient noté déjà cette augmentation des corps concentriques consécutivement à la röntgénisation.

Dans le thymus normal du Chat, on peut voir, disent REGAUD et CRÉMIEU, une continuité matérielle et des stades de transition entre les cellules périphériques des corpuscules de HASSALL et les

cellules du stroma de la région médullaire du lobule ; c'est sur des observations analogues que WATNEY (1878), AMMAN (1882), PRENANT (1894), HAMMAR (1905), STOHR (1906), etc., ont admis que les corpuscules de HASSALL dérivent du réticulum thymique : « Or, dans les thymus exposés aux Rayons X, trois à huit jours auparavant les relations des cellules du stroma avec les corpuscules de HASSALL sont devenues tellement évidentes que l'origine de ces énigmatiques formations nous paraît définitivement établie. En examinant les alentours d'un de ces corpuscules de HASSALL, en voie d'accroissement si rapide, on reconnaît que les cellules du réticulum, isolées presque en culture pure par les rayons X, se modifient peu à peu de la périphérie vers le centre en prenant finalement les caractères typiques des cellules hassalliennes... ; il est donc certain, à l'exclusion des autres opinions soutenues, que les corpuscules de HASSALL dérivent des cellules du réticulum thymique ».

CRÉMIEU qui se plaît aux formules imagées, après avoir qualifié le corpuscule de HASSALL de *fosse commune* pour les épithéliales, revient sur sa comparaison... « Ce qui est bien acquis pour nous à l'heure actuelle, c'est que le corpuscule résulte de l'agglomération de cellules réticulaires vieilles, qui s'unissent pour mourir, constituant une sorte de caveau familial où plusieurs générations de leurs semblables viennent à leur tour se faire ensevelir. » (*Thèse, l. c.*)

JOLLY et LEWIN ne sont pas moins fortement catégoriques. « Chez le Cobaye, à la suite du jeûne... la formation et l'involution des corpuscules de HASSALL, *leurs rapports avec le réticulum*, la dégénérescence de leurs cellules centrales s'y suivent avec la plus grande facilité. » Par ailleurs, JOLLY (*C. R. S. B.* p. 327, 28 oct.), s'exprime ainsi : « Dans les expériences de jeûne faites avec M. LEWIN, sur les Oiseaux et sur le Cobaye, nous avons constaté les rapports directs du corpuscule de HASSALL *avec les cellules du réticulum thymique*, qui déjà chez les Oiseaux forment des masses considérables d'aspect franchement épithélial. »

L'origine épithéliale du corps de HASSALL est également admise par SALKIND, lequel y rencontre les couches suivantes : « cellules épithéliales englobantes, cellules épithéliales englobées, cellule épithéliale centrale dégénérée, avec son inclusion » (*l. c.*) p. 328.

L'origine épithéliale, endodermique des corpuscules de HASSALL, dérivés des cellules épithéliales du réticulum thymique, paraît donc expérimentalement démontrée.

Le Rôle des Corpuscules de Hassall

Les corpuscules de HASSALL ont été considérés par certains auteurs comme les éléments nobles du tissu thymique, de véritables éléments sécréteurs à type de sécrétion holocrine. Le promoteur de cette conception est VER EECKE. Pour VER EECKE, les corpuscules de HASSALL représentent le terme ultime des cellules épithéliales primitives.

Chez la Grenouille d'été, l'élément épithélial se métamorphose, cette métamorphose s'accomplit en deux phases : une *phase d'évolution*, comprenant elle-même un stade de prolifération et un stade de croissance ; une *phase d'involution* comprenant un stade de sécrétion et un stade d'excrétion. Pendant le *stade de prolifération*, les cellules épithéliales jeunes se multiplient par cinèse ; elles se distinguent des lymphocytes thymiques par leur noyau plus vésiculeux et moins riche en chromatine ; leur protoplasma est peu abondant ; elles forment des îlots que les lymphocytes viennent dissocier. Dans le *stade de croissance*, l'évolution se traduit par une première étape dite d'engraissement se traduisant par une augmentation considérable du volume de l'élément portant exclusivement sur le protoplasma légèrement granuleux ; la seconde étape dite de *maturation* est caractérisée par la disposition en couches concentriques imbriquées, alternativement claires et sombres du protoplasma ; la cellule s'arrondit, elle s'éclaircit, c'est un corpuscule de HASSALL ; il en existerait deux sortes chez la Grenouille : dans l'une d'elles le protoplasma est clair, la stratification est nette, le noyau brillant ; dans la seconde, le protoplasma est sombre, la striation peu marquée ou nulle, le noyau mal colorable, en voie de dégénérescence ; les corpuscules de HASSALL peuvent être isolés ou réunis en amas.

Dans la *phase d'involution*, parvenu à maturité, le corpuscule entre presque aussitôt en régression ; il subit une fonte intégrale et totale ; cette fonte cellulaire VER EECKE la considère comme une véritable sécrétion ; dans le *stade d'excrétion*, le produit de sécrétion est excrété dans les espaces lymphatiques de la glande et de là dans les vaisseaux lymphatiques.

Une théorie très analogue est soutenue par BELL (*l. c.*) ; pour BELL, nous l'avons vu, les corps de HASSALL sont bien d'origine

épithéliale ; il distingue trois types de corpuscules : le *type ordinaire*, formé de cellules à grand noyau clair, groupées concentriquement autour d'une masse de substance colloïde ; le *type épithélioïde*,



Fig. 42. — Thymus de Chat,
neuf jours après la röntgénisation.

Zenker. Hémalun picri-ponceau. G = 132 diamètres

Un lobule vu en totalité : a, a, a, substance corticale envahie par la sclérose ; on distingue les tractus conjonctifs pénétrant le parenchyme en sens radiaire ; b, b, b, corpuscules de HASSALL gigantesques. (Cliché CRÉMIEU.)

constitué par de très grandes cellules claires peu modifiées par la substance colloïde ; le *type kystique* dans lequel existe une grande vacuole centrale renfermant de la substance colloïde. Cette substance colloïde est regardée par BELL comme le résultat d'un phénomène

fonctionnel, ce n'est pas un processus de dégénération. MENSİ (1) était arrivé quelque temps avant à une conclusion analogue à celle de VER ECKE, il attribue à leur sécrétion un rôle antitoxique.

La signification fonctionnelle des corps de HASSALL telle qu'elle résulte de l'hypothèse de VER ECKE n'a pas été habituellement adoptée ; cet auteur a néanmoins eu le mérite de parler catégoriquement du rôle sécrétoire du thymus. Contre la conception de VER ECKE, LUCIEN et PARISOT (2) ont apporté le fait suivant : alors que les extraits de thymus normal contenant peu de corps de HASSALL ont une action hypotensive très marquée, le thymus des athrepsiques caractérisé anatomiquement par une multiplication des corps de HASSALL et des éléments épithélioïdes avec disparition des éléments lymphoïdes est sans aucune action. PAPPENHEIMER (3), DUSTIN, n'admettent pas le rôle sécrétoire des corps de HASSALL ; pour eux, ce sont les lymphocytes qui constituent l'élément actif.

Pour le plus grand nombre des auteurs, la formation des corps de HASSALL représente une manifestation involutive.

Ce court aperçu sur le rôle des corps de HASSALL nous entraîne à dire quelques mots sur le rôle même du thymus considéré comme glande à sécrétion intense.

VER ECKE l'affirme nettement ; HAMMAR en est partisan ; JOLLY est aussi de cet avis ; parlant des rapports des cellules lymphoïdes avec le tissu épithélial, il dit : « Ces rapprochements n'ont pas qu'un intérêt morphologique. Il est bien difficile de croire qu'une association si fréquente et qui se perfectionne graduellement dans les organes que nous avons cités (plaques de Peyer, amygdales, etc.), est purement accidentelle et il existe déjà dans la science un certain nombre de faits qui permettent d'imaginer que cette association du tissu lymphoïde et du tissu épithélial pourrait avoir un résultat physiologique... Dans le thymus, le tissu lympho-épithélial se sépare du tube digestif, il n'y a plus de surface d'excrétion ; les produits de l'activité combinée des lymphocytes et des cellules épithéliales sont obligés de rentrer dans la circulation ; c'est, si l'on veut, un *organe lympho-épithélial à sécrétion interne* ; le thymus est à l'amygdale et à la plaque de PEYER ce que la thyroïde est à une glande salivaire. »

Pour d'autres enfin, le thymus qui comme l'ovaire, comme le testicule, renferme deux parenchymes intimement unis, serait

(1) MENSİ. — *Pediatrics*, Anno II, *Gior. accad. med. Torino.*, anno 66.

(2) LUCIEN et PARISOT. — *Réunion Biologique de Nancy.*, 12 juillet 1909 p. 377.

(3) PAPPENHEIMER. — *Journal of Med. Research.*, 1910, 22 février, p. 1.

leur homologue au point de vue physiologique : il comprendrait une glande interstitielle (sécrétion interne du thymus) et une deuxième glande en rapport avec l'activité génitale.

Autres éléments du Thymus

En dehors des éléments fondamentaux du parenchyme thymique dont nous avons précédemment parlé, on trouve dans le thymus des différents vertébrés de nombreuses formes cellulaires qui, soit par leur aspect, soit par leur contenu protoplasmique, ne répondent à aucun des trois éléments : cellules du réticulum, lymphocyte thymique, corps de HASSALL qui sont les éléments importants de l'organe. GHKA, puis après lui PIGACHE et WORMS, ont cité une vingtaine de cellules différentes les unes des autres ; HAMMAR sépare entre elles des cellules myoïdes, des cellules granuleuses, des cellules étoilées, des cellules à mucus, des cellules à flammes et cils vibratiles, des cavités kystiques, etc. Nous ne nous arrêterons pas sur ces éléments divers qui vraisemblablement ne sont que des aspects modifiés de certaines espèces cellulaires, en nombre réduit, et diversement mises en évidence par les auteurs.

Nous dirons seulement quelques mots des cellules *épithélioïdes* et *myoïdes*.

CELLULES ÉPITHÉLIOÏDES

Ce sont des éléments assez volumineux localisés à la substance médullaire n'apparaissant que dans le thymus totalement développé. LUCIEN et PARISOT, PIGACHE et WORMS, STOHR, les ont vus toutefois dans la zone corticale, dans certaines conditions pathologiques : LUCIEN et PARISOT chez les athrepsiques, PIGACHE et WORMS dans le processus involutif qui suit la thyro-parathyroïdectomie ; d'après ces deux auteurs, ces cellules sont globuleuses, arrondies, quelques-unes à prolongements protoplasmiques ; leur noyau est ovalaire, vésiculeux, pauvre en chromatine ; central ou périphérique suivant la dimension de l'élément, central dans les petites cellules, périphérique dans les grandes ; le cytoplasma, clair et homogène dans les éléments jeunes, peut être rendu foncé et trouble par la présence à son intérieur d'une substance colloïdale.

Chez d'autres, le propoplasma peut être strié de stries concentriques au noyau ; dans certains cas, le cytoplasma est vasculaire, il peut contenir de la graisse. Pour PIGACHE et WORMS, les épithélioïdes (qui pour eux forment les corps de HASSALL), dérivent de globules blancs immigrés.

CELLULES MYOÏDES

Elles furent découvertes par MAYER, en 1888, dans le thymus des Amphibiens ; elles possèdent tous les caractères des *cellules musculaires striées*. D'après HAMMAR (1905), ce sont des éléments allongés, fusiformes ou cylindriques, le plus souvent globuleux ; leur protoplasma est tantôt clair et homogène, tantôt pourvu d'une simple striation longitudinale ; tantôt d'une striation longitudinale et d'une striation transversale. Dans le type globuleux les striations se disposent en séries concentriques ; elles se disposent en séries linéaires dans le type allongé.

Pour PENZA (1) et WEISSENBERG (2), ce sont des inclusions embryonnaires de muscles striés, provenant de la musculature des arcs branchiaux en voie de régression et inclus dans l'ébauche thymique au moment du bourgeonnement de celle-ci.

Mais ces cellules d'apparence musculaire ne sont pas de vraies cellules musculaires, HAMMAR a montré que leur excitation électrique reste sans effet et qu'elles ne sont pas innervées, ce sont pour HAMMAR des modifications des cellules épithéliales du réticulum thymique ; elles peuvent présenter des prolongements étoilés.

Pour DUSTIN, les cellules myo-épithélioïdes (étudiées par lui dans le thymus des Reptiles) trouvent une de leurs origines dans les transformations des cellules constituant la double gaine conjonctive vasculaire.

Les cellules myoïdes n'existent pas chez les Mammifères.

(1) PENZA. — *Anal. Anz.*, 1905, vol. XXVII,

(2) WEISSENBERG. — *Archiv. f. mikr. Anal.*, 1907, vol. LX 2^e H., X, p. 193.

Le Système Parathyroïdien thymique

En dehors des éléments propres au thymus on peut trouver dans cet organe des îlots de tissu parathyroïdien ; nous en avons déjà parlé à plusieurs reprises dans les chapitres consacrés aux parathyroïdes.

Il ne nous paraît pas inutile de revenir ici sur ce point, d'un si grand intérêt physiologique ; d'après les travaux de ERDHEIM et ceux de PÉPÈRE (1), on peut dire que : chez les Mammifères, il existe un système parathyroïdien thymique, accessoire mais constant, qui se développe avec le thymus (Homme) *indépendamment* des phases involutives du thymus. Il peut être sous forme de cordon cellulaire plein, unique ou double, continu ou interrompu (Lapin), ou bien fragmenté en îlots distincts (Homme); il adhère ordinairement à la face dorsale du thymus, dans sa couche capsulaire ou dans les sillons interlobulaires de la glande ; chez l'Homme il est souvent accompagné de formations épithéliales canaliculées, tubulaires ou cystiques.

Pour PÉPÈRE les « restes épithéliaux » du thymus diversement interprétés, représentent un système parathyroïdien accessoire particulier, dérivant embryogénétiquement de la troisième poche branchiale.

La présence du tissu parathyroïdien thymique est capable d'expliquer quelques faits (symptomatologie nerveuse) consécutifs à l'ablation du thymus ; le tissu parathyroïdien thymique peut être la cause des néoplasies épithéliales qui se développent parfois dans le territoire du thymus.

Si nous cherchons maintenant dans cette abondance de documents anatomiques quelques faits susceptibles d'orienter l'investigation histologique, il faut avouer que nous n'en trouvons pas. C'est que parmi les histologistes, la confusion règne en maîtresse. Le seul fait admis définitivement, c'est la nature épithéliale du réticulum thymique ; les recherches d'histo-physiologie sur le jeûne ou l'action des Rayons X en démontrent de plus la constance. L'hypothèse de VER EECHE et ses recherches jointes aux résultats récents de HAMMAR, REGAUD et CRÉMIEU, montrent sans le moindre doute

(1) PÉPÈRE. — *Arch. Ital. de Biol.*, 1908, p. 366.

une relation entre la cellule du réticulum et le corps de HASSALL ; le corps de HASSALL lui-même présente des modifications d'allure sécrétoire ; faut-il voir dans la transformation de la cellule du réticulum en corps de HASSALL un phénomène de sécrétion holocrine ? Rien n'est moins prouvé. De plus, l'augmentation en nombre des corps de HASSALL dans l'involution physiologique ou accidentelle du thymus n'est pas en faveur de cette vue.

Si donc il est bien évident que le thymus n'est pas un organe lymphatique, s'il paraît être démontré que ce n'est pas non plus un organe purement épithélial, mais un organe qui participe à la fois dans sa constitution des tissus lymphoïde et épithélial, il n'y a aucun argument crucial permettant de le considérer comme une glande.

Si cet organe agit réellement comme une glande, il paraît rationnel de localiser dorénavant la recherche sur les modifications physiologiques des cellules du réticulum thymique ; qui seules sont capables, de par leur genèse, d'exercer un rôle fonctionnel sécrétoire.

Glande ou non, le thymus n'en est pas moins un organe de première importance dans l'économie.

Avant d'aborder l'étude physiologique de cet organe, nous examinerons brièvement les modalités histologiques de son involution chez les Mammifères.

INVOLUTION HISTOLOGIQUE

Involution de l'âge

Dans l'*involution sénile*, on observe une diminution des follicules de l'écorce ; le tissu conjonctif qui les sépare est en augmentation ; ils conservent toutefois la structure type avec écorce, moelle et corpuscules de HASSALL ; dans les dernières étapes de l'involution, on observe la formation d'une couche périphérique spéciale, l'écorce disparaît totalement, le parenchyme restant n'a plus qu'un aspect épithélial.

Les transformations grossières sont produites par une raréfaction des lymphocytes émigrant en grand nombre ; d'un autre côté par une destruction fragmentaire des cellules du réticulum isolées ou groupées. Il peut y avoir ainsi formation de séquestres ; la formation

de séquestres est particulièrement frappante chez le Chien. Pour MIETENS, il se produit également une véritable sclérose par l'augmentation active du tissu conjonctif; on trouve également formation de tissu graisseux dans le tissu conjonctif interlobulaire et dans le tissu périvasculaire

Se basant sur ses études de l'involution sénile chez l'Homme, HAMMAR distingue cinq types d'involution.

1° *Chez l'enfant* (0 à 10 ans), le parenchyme est abondant, les lobules sont rapprochés les uns des autres et seulement séparés par de petits septums minces; l'écorce est la partie prépondérante du parenchyme. On distingue dans ce type des différences dues à l'âge. Dans les premières années, le tissu conjonctif interlobulaire est plus rare, l'écorce très abondante.

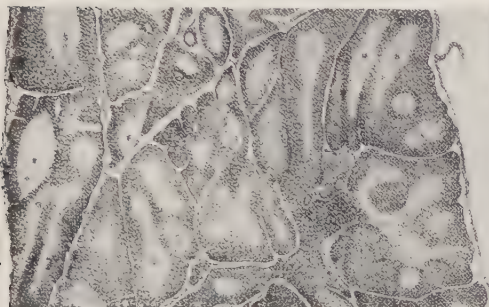


Fig. 43

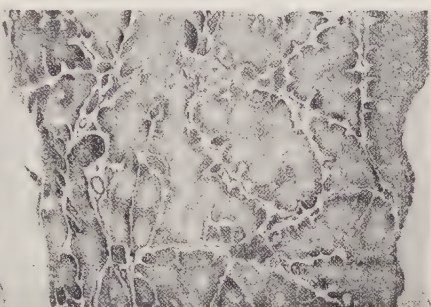


Fig. 44

Coupe d'un lobe thymique (d'après HAMMAR)

Fig. 43 : de nouveau-né; poids du thymus, 15 grammes.

Fig. 44 : d'un enfant de 7 ans; poids du thymus, 35 grammes.

2° *Dans la période de puberté* (11 à 15 ans), le tissu conjonctif est plus marqué; les lobules sont moins denses, mais non atrophiés; il faut supposer que l'augmentation rapide de poids du thymus est due en partie à une augmentation de l'écorce. Dans cette période on peut trouver des caractères analogues à ceux des deux périodes entre lesquelles elle est comprise.

3° *Dans l'adolescence* (16 à 20 ans), les follicules corticaux sont devenus petits, ils ont une forme ronde et sont séparés par de larges septa de tissu conjonctif. Le tissu conjonctif interlobulaire est d'ailleurs très abondant.

4° *Chez l'adulte*, il y a transformation du tissu conjonctif interlobulaire en tissu graisseux; par le caractère plus massif du tissu

graisseux, les lobules sont plus nettement séparés les uns des autres ; sur les lobules, les follicules corticaux sont rares, ils ont l'apparence de demi-sphères.

Cet état correspond de l'âge adulte jusqu'à 40-45 ans.

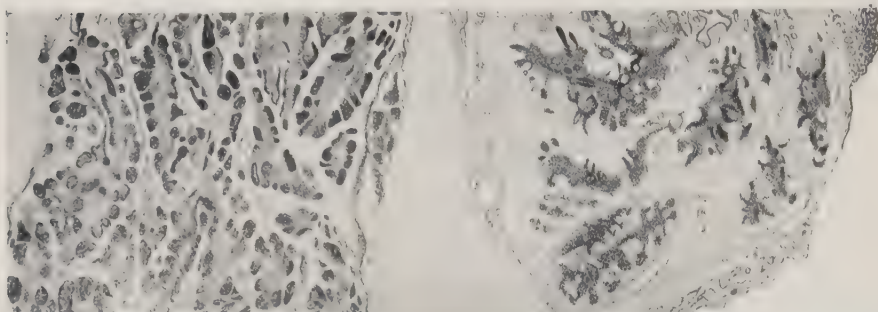


Fig. 45

Fig. 46

Coupe d'un lobe thymique (d'après HAMMAR)

Fig. 45 : d'un jeune homme de 17 ans ; poids du thymus, 35 gr. 2.

Fig. 46 : d'un jeune homme de 17 ans, après une maladie de 24 jours.

Involution accidentelle. Poids du thymus 8 gr. 8.

5° Après cette période, c'est le type sénile qui s'organise ; les cordons médullaires sont remarquablement minces, et même, en certains points, ils disparaissent. Les follicules corticaux diminuent également jusqu'à ce que la différence entre les deux régions du parenchyme n'existe plus, ce qui a lieu vers la soixantième année.

Involution accidentelle

Nous la caractériserons avec HAMMAR par une phase typique : « herabgesetzter Parenchymwert und herabgesetzter Rindenwert des Thymuskörpers », c'est-à-dire : réduction du parenchyme et de l'écorce.

De l'involution accidentelle, il faut rapprocher l'involution saisonnière et l'involution de la gravidité chez les femelles (qui sont des involutions physiologiques, en quelque sorte), l'involution due au jeûne et celle déterminée par les Rayons de Röntgen. Ceci veut dire que l'involution accidentelle n'est pas forcément sous la dépendance d'un état infectieux ou d'une maladie organique, aiguë ou chronique.

En elle-même, l'involution accidentelle est du ressort de la

pathologie (exception faite de l'involution saisonnière, qui est physiologique et normale), elle ne nous intéresse donc pas spécialement. Toutefois nous insisterons sur l'involution déterminée par les Rayons X.

L'application des Rayons X à l'étude du thymus, a permis de préciser quelques points de l'histogénèse de cet organe. De plus, l'involution par les Rayons X nous intéresse du point de vue thérapeutique et aussi du point de vue purement physiologique. C'est là le procédé de choix pour réaliser, doucement, sans choc opératoire brutal ni perte sanguine, l'ablation totale de la glande. Il nous semble que les résultats sur l'ablation chirurgicale du thymus, obtenus dans ces dernières années, doivent être considérés comme provisoires, tant que leur contrôle n'aura pas été fait sur des animaux à thymus Röntgennisé.

Involution thymique par application des Rayons X

HEINEKE (1) observe le premier l'action désintégrante des Rayons de RÖNTGEN sur les organes lymphoïdes, thymus y compris ; dès 1904, HEINEKE prévoit la possibilité d'utiliser la radiothérapie dans les cas d'hypertrophie du thymus.

Un peu plus tard, RUDBERG étudie l'involution du thymus après irradiation, chez le Lapin. Il constate qu'une irradiation de cinq heures, provoque en deux jours une diminution du tiers du poids du thymus, du dixième en cinq jours ; cette involution résulte d'une destruction pycnotique des lymphocytes, laquelle commence déjà trois heures et demie après le début de l'irradiation ; les débris nucléaires sont phagocytés par *les cellules du réticulum* qui prennent la propriété phagocytaire. Devenues macrophages, les cellules du réticulum grossissent, se séparent de leurs voisins et restent libres dans les mailles du réticulum sous forme de grosses cellules sphériques bourrées de graisse ; s'ils se réunissent à plusieurs, ces macrophages forment de véritables séquestres, inclus dans des cavités kystiques. Le réticulum dégénère après les lymphocytes ; les corpuscules de HASSALL ne seraient pas modifiés ; ce dernier fait

(1) HEINEKE. — *Munch. Med. Woch.*, 1903 et 1904, n° 31.

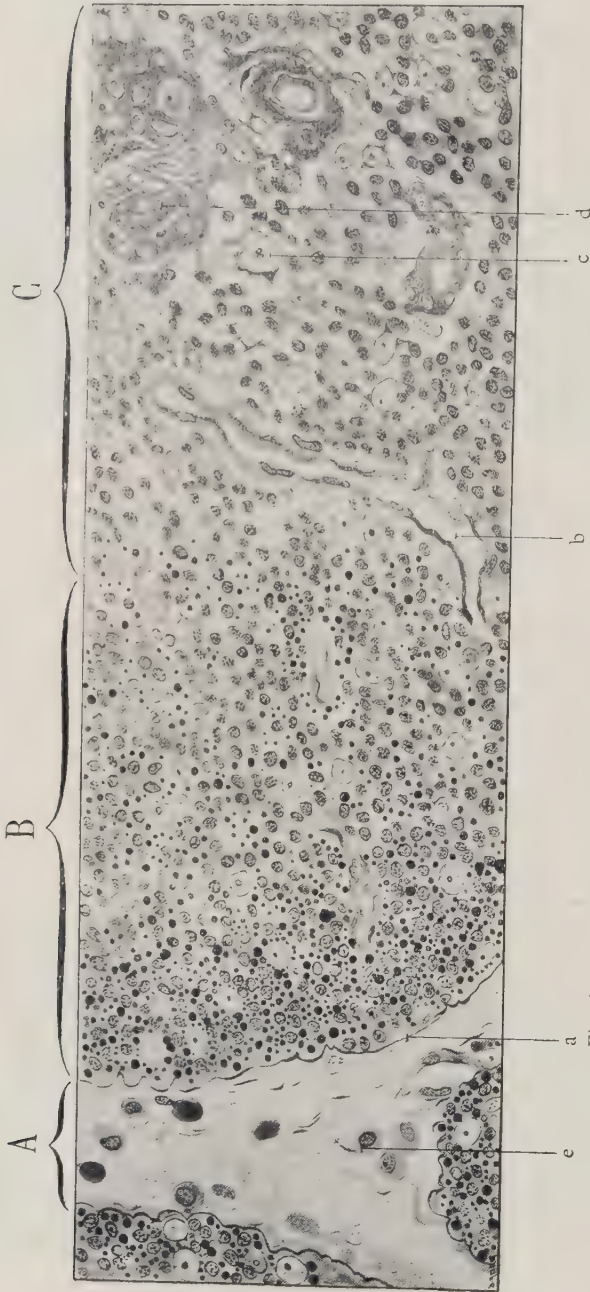


Fig. 47. — Thymus de Chat, vingt-quatre heures après la röntgénisation

Tellegeniczky. Hémalum. Eosine. G = 320 diamètres

Vue d'un lobule, de sa périphérie à son centre (Cliché CRÉMIEU)

A. Espace interlobulaire contenant des leucocytes : e, cellule ronde à protoplasma éosinophile.

B. Substance corticale, limitée extérieurement par la basale a et bourrée de grains chromatiques de taille et de colorabilité variables, résultant de la pyénose nucléaire des petites cellules, et devenant moins abondante à mesure qu'on se rapproche de la médullaire.

C. Substance médullaire : b, veinule ; d, corpuscule de HASSALL ; c, cellule du réticulum hypertrophié en voie de dégénérescence.

n'a pas été vérifié par AUBERTIN et BORDET (1), ni par REGAUD et CRÉMIEU (2), BÉCLÈRE et PIGACHE (3).

Pour RUDBERG, l'irradiation (de cinq heures) faite sur un animal de 1 à 2 mois, produit une *diminution progressive du poids du corps aboutissant à la mort en quelques semaines*.

Lorsque la mort n'est pas trop précoce, l'involution est suivie d'une régénération, celle-ci se fait ainsi : quand la roëntgénisation a été modérée et qu'il reste dans le parenchyme une certaine quantité d'éléments intacts des deux ordres, c'est aux dépens de ces cellules survivantes que se produit la prolifération nouvelle.

Si l'irradiation a été intense, le phénomène est plus complexe ; le nouveau réticulum se forme aux dépens des cellules du réticulum de la médullaire, restées indemnes ; quant aux lymphocytes (*petites cellules thymiques, thymocytes*), leur réapparition se ferait par immigration. (Nous retrouvons ici la théorie de HAMMAR sur l'origine de la petite cellule thymique.)

L'étude de CRÉMIEU se différencie de celle de ses prédécesseurs par la précision apportée dans sa technique de la roëntgénisation. Nous ne pouvons dans cet ouvrage insister sur la technique de CRÉMIEU, nous nous contentons d'indiquer l'emploi qu'il fit d'ampoules de MULLER à anticathode refroidie par l'eau, ampoules de 200 millimètres de diamètre alimentées par un courant primaire de 125 volts environ, variant de 3 à 5 ampères, interrompu dans un interrupteur de DRAULT du type turbine à mercure ; de là, il est envoyé dans une bobine de ROPIQUET ; l'intensité au secondaire varia généralement de 1 à 3 milliampères. On localise les Rayons soit au moyen de diaphragmes de plomb fixés sur l'ampoule munie d'un localisateur en caoutchouc plombé, soit d'une lame de plomb perforé laissant à nu la région du thymus ; l'ampoule est placée aussi près que possible de la paroi thoracique de l'animal. Le dosage des Rayons était fait au chromoradiomètre de BORDIER ; (CRÉMIEU s'arrêtait à la teinte III), l'irradiation était filtrée à travers 1 millimètre d'aluminium.

Dans ces conditions, l'involution thymique, roëntgennienne, est caractérisée par la pycnose des petites cellules thymiques et résorption de leurs débris par les cellules du stroma ; hypertrophie énorme des corpuscules de HASSALL ; élargissement des espaces

(1) AUBERTIN et BORDET. — *Arch. des mal. du cœur et des vaisseaux.*, juin 1909, p. 321.

(2) REGAUD et CRÉMIEU. — *Plusieurs notes in : Soc. Biol.*, 1911 et *Lyon Médical*, 7 janvier 1912 ; aussi : *Thèse de CRÉMIEU (l. c.)*.

(3) BÉCLÈRE et PIGACHE. — *Bull. et Mém. de la Soc. Anat. de Paris.*, 1911

conjonctifs et invasion de ces espaces par des éléments variés : trame conjonctive, souvent infiltrée, leucocytes de tous ordres, tissu lympho-myéloïde ; enfin, envahissement du parenchyme par des tractus de sclérose issus de la basale périlobulaire. A ce moment,

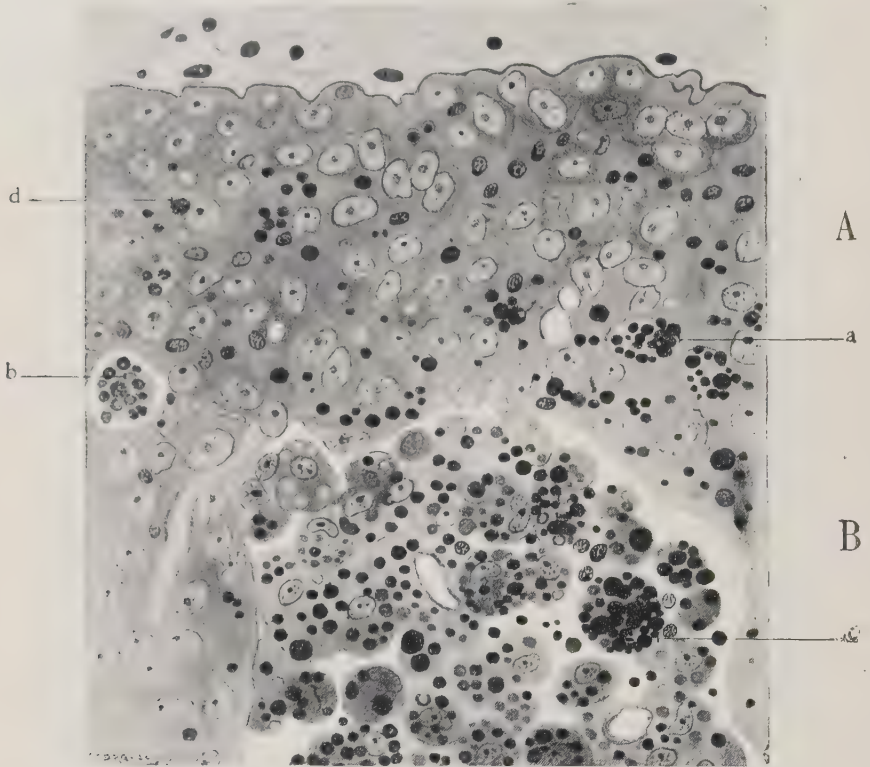


Fig. 48. — Thymus de Chat, trente-quatre heures après la roëntgénisation.
Substance corticale. Zenker. Hémalun. Eosine. G = 800 d.

A. Zone périphérique à peu près dépeuplée de ses petites cellules et réduite aux seules cellules du stroma; on y trouve : des grains chromatiques isolés (*d*) provenant de la pycnose des noyaux des petites cellules; de ces mêmes grains phagocytés par groupes par des cellules devenues rondes (*a*), lesquelles sont parfois isolées dans de petites cavités kystiques (*b*).

B. Ilot de désintégration kystiforme formé de ces mêmes cellules bourrées de graisse (*c*) (Cliché CRÉMIEU.)

le thymus peut être réduit à moins de $1/10^e$ de sa masse primitive.

La régénération du thymus s'effectue par les petites cellules et les cellules du réticulum, par prolifération mitotique des quelques éléments restés intacts.

La phase d'involution dure deux semaines; la phase de régénération a sensiblement la même durée.

On peut parvenir par une irradiation intense ou par des irradiations répétées à produire une annihilation définitive du thymus; dans ces conditions, CRÉMIEU n'a observé aucune influence de l'éthymisation absolue sur la santé générale.

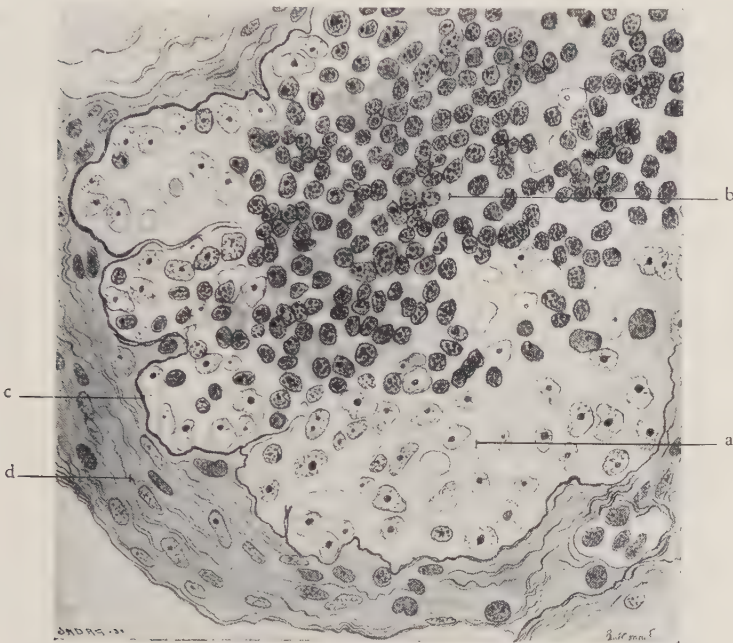


Fig. 49. — Thymus de Chat, vingt-cinq jours après la roëntgénisation Zenker. Hémalun picro-ponceau. G = 665 diam. Substance corticale (Cl. CRÉMIEU.)
a, Zone marginale (RANDSCHICHT), composée exclusivement de cellules du réticulum;
b, zone plus profonde se repeuplant de petites cellules thymiques (régénération);
c, membrane basale; d, tissu conjonctif.

Ces faits sont extrêmement intéressants. Du point de vue physiologique nous ne pouvons cependant pas les considérer comme définitivement acquis, pour les raisons suivantes : a) les animaux roëntgénisés étaient déjà d'un certain âge : 44 jours, 49 jours, 80 jours ; b) l'observation n'a pas dépassé deux mois. Ce temps est suffisant d'après les recherches histologiques pour que nous soyons convaincus de la destruction définitive du thymus ; mais, du point de vue physiologique, il est notoirement insuffisant pour nous assurer de l'innocuité de la fonte totale de cet organe.

CHAPITRE II

Recherches biochimiques sur le Thymus

La substance visqueuse obtenue par section du thymus (suc du thymus) a été analysée par FRIEDLEBEN qui y trouva :

Eau	80
Albumine	12.5
Glutine	3
Sucre	0.1
Acide lactique.....	0.2
Pigment	0.1
Graisse.....	2.1

L'analyse des cendres (2 gr. de cendres pour 100 gr. de suc.), donne les résultats suivants, les sels qui les constituent s'y trouvent dans les proportions ci-dessous :

Sulfate de calcium.....	1
Phosphates terreux.....	30
Phosphates alcalins.....	58
Chlorure de potassium.....	11

LILIENFELD et BANG qui ont particulièrement étudié les nucléates du thymus, notent les chiffres suivants :

	LILIENFELD	BANG
Eau	88.5	80.4
Extrait alcoolique.....	1.8	2.5
Protéines	9.1	15.5
Nucléo-histone	8.9	—
Nucléo-protéides	—	1.1
Nucléinate d'histone.....	—	3.15
Reste non défini	0.2	11.75

Ces analyses concernent du thymus desséché de veau.

BANG a rapproché l'analyse du thymus sec, de celle du ganglion lymphatique ; ce rapprochement est intéressant à plus d'un titre.

	<i>Thymus</i>	<i>Ganglions lymphatiques</i>
Albumine	15.52 %	13.19 %
Nucléinates	3.15 %	0.69 %
Cendres	1.59 %	1.05 %

A ces travaux il faut ajouter ceux de KOSSEL et NEUMANN, MALENGRAU, HUISKAMPS, ABDERHALDEN et RONA, etc.

Dès 1894, KOSSEL isole l'acide thymonucléinique, il en sépare une base organique qu'il appelle cytosine et qu'il reconnaît plus tard comme dérivé pyrimidique (1 et 2).

MALENGRAU (3) prétend avoir isolé du thymus deux nucléoalbumines et deux histones.

Il préparait sa nucléoalbumine de la façon suivante : on prend 500 grammes de thymus frais de veau, on le débarrasse des aponévroses et des vaisseaux, on le hache finement, on le met à macérer dans 1 à 2 litres d'eau, en présence de thymol. Après 24 heures, la masse est filtrée ; le filtrat est additionné d'une quantité modérée d'acide acétique à 10 0/0 qui précipite la nucléoalbumine.

Après lavage le précipité est redissous dans CO^3Na^2 , reprécipité par l'acide acétique jusqu'à ce que le filtrat ne donne plus les réactions des albuminoïdes.

Par l'action de HCl à 2 0/0 à froid, la nucléoalbumine obtenue peut être scindée en albumine (Histone) et en nucléine, cette dernière sera divisée en albumine et acide nucléinique par l'action de la bartye concentrée, à froid ou à chaud.

L'acide nucléinique lui-même se scinde en bases nucléiniques et acides paranucléiniques par ébullition en présence de SO^4H^2 .

Recherchant comment la nucléoalbumine pure se comportait vis-à-vis du sulfate d'ammoniaque (précip. fractionnées selon la méthode d'HOFMEISTER), MALENGRAU trouve qu'il existe au moins deux fractions différentes de nucléoalbumines :

Une première, entièrement précipitable par la demi-saturation du sulfate d'ammoniaque, c'est la nucléoalbumine A, elle contient 0,5 0/0 de phosphore.

Une seconde qui se précipite par le sulfate d'ammonium aux

(1) KOSSEL et NEUMANN. — *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, XXVII, p. 221.

(2) KOSSEL et STEUDEL. — *Zeitsch. f. phys. Ch.*, XXXVIII, p. 49.

(3) MALENGRAU. — *La Cellule*, tome XVII, p. 340.

trois-quarts de saturation, c'est la nucléoalbumine B, elle contient 4,5 0/0 de Phosphore.

L'action d'HCl à 1 0/0 pendant vingt-quatre heures permet d'obtenir de chaque nucléoalbumine une histone spéciale.

Ajoutons que BANG (1) et HUISKAMPS (2), n'ont pas pu contrôler les résultats de MALENGRAU, lequel a maintenu ses conclusions (3). Ce qu'il y a de plus clair dans ces recherches bio-chimiques, c'est que le thymus est une glande très riche en nucléines et nucléoalbumines, comme sa constitution histologique permettait de le prévoir.

La nature chimique de ces composés nucléiniques est assez bien nettement définie.

HUISKAMPS (4), en traitant l'extrait aqueux de thymus par le CaCl_2 obtint un précipité de nucléohistones, divisé en nucléohistone α et nucléohistone β ; ces deux nucléohistones peuvent être séparées en profitant de l'insolubilité de la première dans une solution à 7 0/00 de Na Cl ; le composé β soluble dans cette solution en est précipité par l'acide acétique.

De son côté, KOSTYTSCHEW reprenant l'étude des acides nucléiniques a et b isolés par NEUMANN, retrouve ces deux mêmes composés et les purifie. Il définit l'acide a comme une poudre blanche, insoluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau chaude, et l'acide b , comme une poudre rouge, donnant à chaud une solution rouge qui, par addition d'alcool, se décolore ; les sels alcalins de ces deux acides sont solubles, les sels alcalino-terreux et les sels de métaux lourds sont insolubles.

L'analyse centésimale conduit KOSTYTSCHEW à leur attribuer la formule suivante :



ces deux composés ne sont donc pas isomères comme le croyait NEUMANN ; KOSTYTSCHEW admet que le composé a provient du composé b par dédoublement.

Les produits de dédoublement de l'histone du thymus ont été étudiés par ABDERHALDEN et RONA (5). Ceux-ci préparent l'histone par la méthode de KOSSEL (*Zeitsch. f. phys. ch.*, XXXI, p. 188),

(1) BANG. — *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, vol. XXX et XXXI.

(2) HUISKAMPS. — *Zeitsch. f. phys. Ch.*, 1901.

(3) MALENGRAU. — *La Cellule.*, t., XIX, p. 285.

(4) HUISKAMPS. — *Zeitsch. f. phy. Ch.*, 1903. p. 55-72.

(5) ABDERHALDEN et RONA. — *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, XLI, p. 278.

puis hydrolysent ce corps par l'HCl. On traite ensuite par l'alcool et l'HCl gazeux d'après les indications d'E. FISCHER.

Ils trouvèrent comme produits de l'hydrolyse :

Des acides monoaminés :

Glycocolle	0.50 %
Alanine	3.46 %
Leucine	11.80 %
A. Pyrrolidine carbonique	1.46 %
Phénylalanine	2.20 %
A. Glutamique	0.53 %
Tyrosine	5.20 %

Des acides diaminés :

Histidine	1.50 %
Arginine	15.50 %
Lysine	6.9 %

Pour la connaissance des acides nucléiniques du thymus, il faut citer encore les travaux de STEUDEL (1) sur les produits de dédoublement de l'acide nucléinique du thymus auquel il assigne la formule : $C^{40} H^{56} N^{14} O^{26} P^4$; ceux de JONES et AUSTRIAN (2), qui effectuent l'hydrolyse enzymatique de l'acide thymonucléinique au moyen de la nucléase (de rate de porc) ; ces auteurs observent que, par ce procédé, on n'obtient pas de xanthine ; par contre on recueille une grande quantité de guanine et d'hypoxanthine (cette dernière provenant de l'adénine) ; ces résultats s'opposent à ceux de STEUDEL qui, dans l'hydrolyse acide de l'acide thymonucléinique obtenait : guanine, adénine, xanthine et hypoxanthine.

Une question biologique de premier ordre se pose dans l'étude bio-chimique du thymus, comme dans celle de tout autre organe : les acides nucléiniques du thymus sont-ils spécifiques de cet organe ? Les recherches sur les produits dérivés de l'hydrolyse ont précisément pour objet, au moins en partie, de répondre à cette question. Or, quand on considère les différences quantitatives présentées par les produits de décomposition des acides nucléiniques isolés des organes, on peut reconnaître deux tendances égales : certaines recherches indiquent que les acides nucléiniques de tous les organes produisent les mêmes quantités relatives de produits de décomposition, d'autres tendent à prouver qu'il y a une relation différente entre la quantité relative de ces produits de décomposition.

Dans une revue critique (3), SCHMIEDEBERG conclut qu'une grande

(1) STEUDEL. — *Zeit. f. physiol. Ch.*, 1905 ; XLIII, p. 402 ; XLII, 1904, p. 165 ; XLVI, 1905, p. 332.

(2) JONES et AUSTRIAN. — *Journ. of. biol. ch.*, 1908, III, p. 1.

(3) SCHMIEDEBERG. — *Arch. f. exp. Pathol. und Pharmacol.*, LVII, p. 309.

quantité d'acides nucléiniques d'origines variées examinés dans son laboratoire sont des substances chimiques identiques ; il conclut en particulier que, selon toutes vraisemblances, les acides nucléiniques isolés des différents organes de mammifères sont des substances identiques.

Notons en passant que cette identité n'est pas localisée à une espèce, une classe, ou un groupe zoologique, elle s'étend à tous les groupes zoologiques et même aux plantes.

SCHMIEDEBERG admet, de son étude :

a) Que tous les « acides nucléiniques ordinaires » d'origine animale ou végétale donnent les mêmes dérivés puriques : guanine et adénine, dans les mêmes proportions.

b) Tous les « acides nucléiniques ordinaires » donnent de la cytosine.

c) Tous les « acides nucléiniques ordinaires » donnent de l'acide lévulinique.

d) Les acides nucléiniques d'origine végétale et ceux extraits des œufs de poissons donnent de l'uracile, tandis que ceux extraits des organes animaux et des spermatozoaires de poissons donnent de la thymine.

En ce qui concerne spécialement l'acide nucléinique du thymus, HERLANT (1) a vu que l'acide thymonucléinique et l'acide nucléinique de spermatozoaires de poissons ont la même composition ; d'autre part, STEUDEL (2) obtient des résultats identiques dans l'estimation des dérivés puriques résultant de l'hydrolyse nitrique de l'acide thymonucléinique et de l'acide nucléinique des testicules de saumon ; enfin, WALTER JONES démontre plus récemment que les acides nucléiniques préparés du thymus, de la rate et du pancréas, ont les mêmes caractères rotatoires, donnent des sels de soude neutres gélatineux ; le caractère gélatineux de ces sels de sodium disparaît dans chaque cas par l'addition d'acide ou d'alcali, et le pouvoir rotatoire change en même temps ; ces trois acides nucléiniques donnent de la guanine et de l'adénine en proportions égales ; ils sont donc identiques.

De ces recherches, il faut conclure que, jusqu'à présent, aucune substance spécifique n'a été isolée du thymus. Si nous rapprochons ce fait négatif des résultats positifs obtenus des surrénales (adrénaline), des thyroïdes (substance iodée), du lobe postérieur de l'hypophyse (infundibuline, pituitrine, hypophysine), il ne faut pas se

(1) HERLANT. — *Arch. f. exp. Pathol. und Pharmacol.*, XLIV, p. 148.

(2) STEUDEL. — *Zeitsch. f. physiol. ch.*, XLVIII, p. 425.

dissimuler que ce rapprochement n'est pas en faveur de la nature de « glande à sécrétion interne » que l'on paraît attribuer aujourd'hui au thymus.

FERMENTS ISOLÉS DU THYMUS

KUTSCHER étudie le premier ce problème et dit avoir isolé du thymus un ferment remarquable en ce sens qu'il ne paraît isoler du thymus que de la lysine et de l'ammoniaque ; KUTSCHER (1) homologue ce ferment à la trypsine. ARAKI (2) montre un peu plus tard que le thymus contient un enzyme capable de dissoudre les globules rouges du sang d'oiseau et de transformer l'acide *a*-thymonucléinique de KOSSEL et NEUMANN en acide *b*-thymo-nucléinique. WALTER JONES (3) démontre ensuite que le thymus contient un ferment soluble détruit par l'ébullition ; à la température du corps et à la concentration sous laquelle il existe dans l'organe, cet enzyme dédouble les nucléo-protéides avec une très grande rapidité, en donnant de l'acide phosphorique et des bases xanthiques ; cet enzyme, contrairement à la trypsine, agit le mieux en solution acide, il est facilement décomposé par les alcalis. Bref, le thymus contient une *nucléase*, c'est-à-dire un ferment capable d'effectuer l'hydrolyse (et probablement la synthèse, d'après les idées contemporaines sur la réversibilité des actions enzymatiques) des nucléoprotéides. On conçoit que ce ferment agit très vraisemblablement dans le métabolisme intermédiaire. Sa présence dans le thymus n'a rien de spécifique, certains organes : le foie, le rein, la rate, le pancréas, la thyroïde, sont très riches en nucléase, d'après JUSCHTSCHENKO (1911-1912).

Il conviendrait peut-être de traiter dans ce paragraphe des phénomènes d'autolyse du thymus ; les recherches sur ce sujet n'ayant pas montré de réactions particulièrement spéciales pour le thymus, nous considérons que l'étude de l'autolyse du thymus doit rentrer dans le cadre général des réactions endocellulaires et nous renvoyons à notre revue sur l'Autolyse et les ferments endocellulaires (*Bull. Inst. Pasteur.*, 1908).

Nous ajouterons enfin que depuis les recherches de LEVENE et JACOBS, LEVENE et MEDIGRECEANU, il faut considérer les nucléases celles du thymus et celles de tous les autres organes, comme repré-

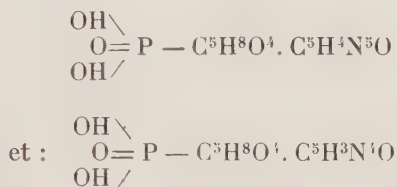
(1) KUTSCHER. — *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, 1904.

(2) ARAKI. — *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, XXXVIII, p. 194.

(3) W. JONES. — *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, XLI, 1904, p. 191.

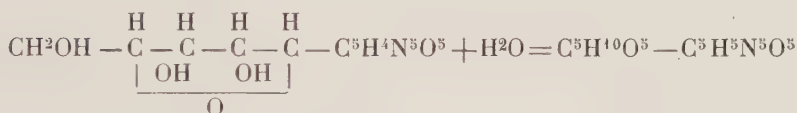
sentant au moins trois enzymes ou mieux trois groupes d'enzymes. Le rôle de chaque enzyme est de rendre la molécule d'acide nucléinique susceptible de répondre à l'action d'un ou d'autres enzymes déterminant sa désintégration graduelle et successive ; LEVENE et MEDIGRECEANU désignent ces différentes nucléases sous les noms de : *nucléinases*, *nucléotidases*, *nucléosidases*.

Ces noms demandent une explication ; ils correspondent aux données nouvelles introduites dans la science par LEVENE et JACOBS. D'après les travaux de ces derniers, les acides nucléiniques peuvent être considérés comme des *mono* ou *polynucléotides*. Sous le nom de nucléotides, on désigne des composés consistant en acide phosphorique conjugué avec un complexe composé d'un hydrate de carbone (*d*-ribose) et d'une base. En termes chimiques, la composition de ces substances peut être exprimée de la façon suivante :



qui représentent des nucléotides pyrimidiniques de la levure.

Les *nucléosides* sont des ribosides puriques de la structure suivante:



Ce sont sur eux qu'agissent les *nucléosidases* (1).

(1) Consulter à ce sujet :

WALTER JONES. — *The J. of Biol. ch.*, avril 1911, n° 2.

LEVENE et MEDIGRECEANU. — *The J. of Biol. ch.*, juin 1911, n° 5.

CHAPITRE III

Recherches sur les fonctions du Thymus

GÉNÉRALITÉS

Les faits principaux concernant la morphologie fine du thymus, résumés dans notre précédent chapitre, nous font prévoir de par le désaccord existant à leur sujet entre les histologistes, que la physiologie du thymus ne saurait être très débrouillée. Aucun fait de morphologie normale, nettement établi, concernant le thymus, ne peut servir de point de départ pour le physiologiste. Le seul fait d'histologie, actuellement universellement admis, concerne la nature épithéliale du réticulum thymique. De ceci, on peut inférer une propriété sécrétoire de cet organe et par là, sa nature de glande vasculaire sanguine. Faisons remarquer, d'ailleurs, que la simple connaissance de l'origine endodermique de l'organe était capable de conduire, à elle seule, à cette hypothèse.

Aussi bien, les physiologistes n'ont-ils pas attendu que les morphologistes se soient mis d'accord sur l'histogénèse du parenchyme

thymique pour considérer le thymus comme une glande à sécrétion interne ; cette vue, toute intuitive d'ailleurs, puisque manquaient la base morphologique et le fait physiologique crucial, permettant de la légitimer, peut donc être reprise maintenant par les histologistes ; en réalité, elle ne leur appartient pas en propre ; il leur restera, du moins, le mérite — qui n'est pas petit — d'en apporter la preuve, si toutefois l'avenir en consacre l'exactitude.

On peut dire, ce semble, sans crainte de faire erreur ou d'émettre un jugement trop sévère, que les résultats enregistrés avant les cinq ou six dernières années sur la physiologie du thymus sont sujets à révision. Il ne faut guère retenir des expériences sur l'exérèse glandulaire que les recherches de BASCH avant celles de KLOSE, et VOGT (1910). D'autre part, les résultats obtenus par l'étude de l'action des extraits de thymus, en dehors de la démonstration de la toxicité particulièrement grande de cet extrait, n'ont fait pressentir aucun rôle fonctionnel, spécifique, de cet organe.

Les recherches biochimiques sont aussi sans importance particulière.

Nous sommes donc, en résumé, aussi peu avancés dans l'étude physiologique du thymus que dans son histogénèse ; nous ne parlerons pas de la pathologie de cet organe tout entière plongée dans une obscurité propice aux hypothèses sensationnelles.

Dans les chapitres consacrés à la physiologie du thymus, nous nous contenterons donc d'enregistrer les faits les plus marquants, en priant le lecteur de ne les envisager en eux-mêmes ou dans leurs conséquences qu'avec un sentiment de nécessaire scepticisme.

Nous ferons toutefois exception, pour deux points de l'histoire physiologique du thymus, paraissant définitivement acquis. C'est encore aux recherches de l'illustre histologiste d'Upsal que nous en devons la connaissance. Ils découlent, en effet, des statistiques multiples et des remarquables études d'anatomo-pathologie faites par HAMMAR.

Il faut en conclure d'abord que, les fonctions du thymus, organe transitoire, sont en rapport direct avec le développement somatique de l'individu ; cette première conclusion, *a priori* prévue, est placée aujourd'hui hors de doute par les résultats qui suivent l'exérèse chirurgicale de l'organe, chez les Mammifères au moins. La seconde conclusion formulée si catégoriquement par HAMMAR, concerne le rapport entre l'évolution des organes génitaux et le thymus, elle est également rendue incontestable par les investigations physiologiques.

Ainsi donc, la lumière si largement projetée sur l'histogénèse du

thymus par le savant suédois, s'est encore largement répandue sur le champ des études physiologiques.

La recherche des fonctions du thymus a été faite par les procédés habituels usités en pareil cas : étude de l'action des extraits, étude des conséquences de l'exérèse totale, action des greffes ou de l'hyperthymisation.

On s'est également servi, pour déthymiser un organisme, de l'injection d'un sérum thymotoxique [WEYMEERSCH (1), GILIBERTI (2)]. Nous signalons simplement cette méthode que nos connaissances actuelles sur la non-spécificité rigoureuse des cytotoxines, ne permettent plus d'envisager comme ayant une grande valeur.

(1) WEYMEERSCH. — *Bull. Soc. Roy. Méd. et Nat. de Bruxelles.*, 1908, p. 30.

(2) GILIBERTI. — *Congrès Assoc. Int. de Pédiatrie.*, 1912, p. 312.

1° ACTION PHYSIOLOGIQUE DES EXTRAITS DE THYMUS

ACTION SUR LA PRESSION GÉNÉRALE

D'après OLIVER et SCHAFER (1894), OSBORNE et VINCENT (1900), SVEHLA (1900 (1), VINCENT et SHEEN (1903) (2), VINCENT (3), les extraits aqueux de thymus ont une action générale dépressive. Pour VINCENT cet effet dépresseur serait du reste peu marqué ; il ne serait pas spécifique, un grand nombre d'organes donnent des extraits possédant cette propriété.

Pour SVEHLA qui injecte à des Chiens des extraits aqueux (10%) de thymus d'Enfant, de Veau, de Porc, Mouton, Chien, l'action de l'extrait serait la suivante : accélération du pouls, abaissement de la tension artérielle. L'accélération du rythme serait due à une action directe de l'extrait thymique sur le cœur ; l'abaissement de la tension artérielle qui n'est pas empêché par la section des splanchniques, des pneumogastriques, du bulbe, par l'injection préalable d'atropine serait la conséquence d'une paralysie des vaso-constricteurs. La substance dépressive pour SVEHLA serait spécifique ; le thymus fœtal n'en contient pas, elle se forme donc après la naissance ; elle augmente d'intensité avec l'âge ; dans un thymus d'un homme de 40 ans, elle serait encore très active. Les expériences de LIVON, de PARISOT, de FARINI et VIDONI ont établi décidément l'action hypotensive générale des extraits de thymus.

D'une façon habituelle, les auteurs ont employé des thymus d'espèces différentes ; par exemple, PARISOT (4) étudie chez le Lapin l'action du thymus d'Enfant, de Veau, d'Agneau ; il étudie aussi l'extrait homogène, c'est-à-dire l'extrait de thymus de Lapin.

D'une façon générale il ne note pas de différence ; sous l'influence de l'injection intraveineuse d'un extrait thymique, il voit toujours

(1) SVEHLA. — *Archiv. f. exp. Pathol. und. Pharmakol.*, 1900, vol. XLIII. p. 321.

(2) VINCENT et SHEEN. — *The Journ. of Physiol.*, vol. XXIX, n° 3, p. 242, 1903.

(3) VINCENT. — *Proceed. of the physiol. Soc.*, 25 juillet 1903, p. 17.

(4) PARISOT. — *C. R. Soc. Biol.*, 7 avril 1908, p. 749.

la pression s'abaisser, à un degré plus ou moins marqué suivant les doses employées ; la dépression obtenue est le plus souvent considérable. Ainsi, 2 cc. 5 d'un extrait de thymus au 1/10^e provenant d'un enfant normal, déterminent un brusque abaissement de la pression sanguine ; elle tombe de 11 cent. de Hg à 2 cent. Hg. C'est donc une action comparable dans son intensité, mais de sens opposé, à celle que détermine l'extrait de capsules surrénales ; toutefois, l'injection simultanée des deux extraits se fait dans le sens hypertenseur, mais l'hypertension obtenue est plus faible qu'elle le serait avec l'extrait surrénal seul.

SOKOLOFF (1911) (1) a vu aussi l'hypotension et le ralentissement du pouls suivre l'injection de thymus ; FARINI et VIDONI (2) ont des résultats, d'interprétation plus compliquée ; l'extrait thymique comme l'extrait thyroïdien déterminerait en circulation artificielle dans une partie du corps d'un animal récemment tué, une action vaso-constrictrice, l'injection dans le système circulatoire général — sur l'animal vivant — provoque l'hypotension classiquement admise ; cette dernière serait la conséquence d'une vaso-dilatation active, sous la dépendance de l'excitabilité des nerfs et des centres vaso-dilatateurs. Pour POPPER, l'hypotension résulterait de phénomènes de coagulation intravasculaire.

Contrairement à tous les expérimentateurs, POPIELSKI (3) admet qu'il existe dans le thymus une substance vaso-constrictrice très active : une *vaso-hypertensine* ; dans certaines conditions, surtout après destruction de la *vaso-dilatine*, cette hypertensine prend naissance. Nous ne reviendrons pas sur la vaso-dilatine, nous avons eu déjà à nous en occuper, si ce n'est pour ajouter que la vaso-dilatine de POPIELSKI (celle du moins de l'extrait duodénal) ne saurait être homologuée à la *Dépressine* de LAUNOY et OECHSLIN, et celle-ci à l'imidazolyléthylamine, comme le croient BARGER et DALE.

Par l'injection d'extraits thymiques faits avec de l'eau acidulée par HCl, POPIELSKI observe une augmentation considérable de la pression sanguine ; l'hypertension s'accompagne au début d'accélération des battements du cœur, puis bientôt de ralentissement de ceux-ci.

La courbe de l'hypertension ainsi produite diffère par ses caractères de celle relative à l'hypertension adrénalinique : l'ascension de

(1) SOKOLOFF. — *Arch. de méd. d. enfants.*, vol. XIV, n° 11, 1911.

(2) FARINI et VIDONI. — *Arch. Ital. de Biol.*, 1909, vol. CDXI, p. 44.

(3) POPIELSKI. — *Centralb. f. Physiol.*, 1909, 23, p. 137.

la courbe est lente, le plateau maximum est durable, la descente est progressive et lente ; les cendres de l'extrait sont sans action sur la pression, comme on pouvait s'en douter ; la vaso-hypertensine n'est donc pas une substance minérale. L'extrait thymique produit, d'après POPIELSKI la même action hypertensive, après section de la moelle au-dessous du bulbe, après section des nerfs splanchniques ; cette hypertension serait donc d'origine périphérique.

Une confirmation des travaux de POPIELSKI n'a pas encore été faite ; BIEDL suppose qu'il peut y avoir une relation entre l'action cardio-vasculaire des extraits de thymus et leur contenu en choline.

L'action cardio-vasculaire des extraits de thymus n'est qu'une modalité de leur action toxique générale.

Pour L. MILLER et M. MILLER (1), l'action hypertensive du thymus décrite par POPIELSKI n'existe pas. POPIELSKI prétend que sa vaso-constrictine est soluble dans l'alcool ; or, l'extrait alcoolique de thymus n'a pas d'action cardio-vasculaire ; au contraire, ils retrouvent l'action hypotensive, sans action cardiaque, décrite par OLIVER et SCHAFER (1895).

Recherches personnelles. — Nous avons récemment étudié l'action cardio-vasculaire de l'extrait de thymus de veau (sur le chien), de thymus de chien (sur le chien), de thymus de lapin (sur le lapin).

Nous dirons brièvement que l'action hypotensive déterminée par les extraits salés, aqueux ou chlorhydriques de thymus, quand elle existe, *est très faible et de courte durée*. L'action la plus nette consiste dans un ralentissement des contractions cardiaques avec augmentation de leur amplitude. Pour obtenir une hypotension appréciable, il faut injecter de fortes doses d'extrait. L'extrait chlorhydrique ne possède pas, dans les conditions où nous nous sommes placé de propriétés vaso-constrictives.

Nous donnons ci-joint la courbe de la pression sanguine, après injection intra-veineuse d'extrait de thymus de veau, chez un chien chloralosé (Fig. 50.)

Un fait indiscutable, c'est que l'administration du thymus en nature ou en extrait n'est pas inoffensive. Les extraits de thymus sont fortement toxiques. D'après CESA-BIANCHI, l'extrait chloruré sodique de thymus est toxique pour le Lapin à la dose de 0,7 cm³, l'injection de cet extrait détermine des contractions, puis de la paralysie généralisée et la mort. A l'autopsie, on constate de l'hyperhémie viscérale, souvent un exsudat sanguinolent dans le péritoine, de la coagulation dans les grosses veines, le cœur droit, etc.

Déjà des premières recherches d'ABELOUS et BILLARD, la toxicité des extraits de thymus ressortait évidente ; ils avaient vu que l'injection d'extrait de thymus de Veau ou de Grenouille produit

(1) L. MILLER et E. MILLER. — *The Journ. of Physiol.*, 1911-1912, vol. XLIII, p. 242.



chez la Grenouille des accidents strychniformes, de la dépigmentation cutanée ; en contre-épreuve sur la Grenouille éthymée, les extraits thymiques atténuent les phénomènes paralytiques observés, suppriment la dépigmentation, mais n'empêchent pas la mort.

SVEHLA observe en dehors des phénomènes vasculaires dont nous avons parlé ci-dessus, que l'injection d'extraits de différents thymus, faite au Chien, détermine du collapsus, des phénomènes dyspnéiques et la mort ; à l'autopsie, on observe de l'œdème pulmonaire. D'après BASCH (1), l'injection d'extrait de thymus est suivie d'augmentation de l'excitabilité galvanique.

Notre pratique personnelle nous autorise à dire que l'on a beaucoup exagéré l'action toxique des extraits de thymus. Quand on opère avec des extraits bien filtrés, ne contenant aucune parcelle de tissu en suspension, la mort n'arrive qu'avec des doses relativement considérables ; elle est précédée de phénomènes convulsifs et d'accidents asphyxiques,

L'action des extraits de thymus sur les sécrétions a été notée par GOUIN et ANDOUARD (action diurétique), OTT et SCOTT (action galactogène).

2° PHÉNOMÈNES GÉNÉRAUX CONSÉCUTIFS A L'ABLATION DU THYMUS

a) Technique

L'ablation du thymus chez les Mammifères supérieurs est une opération délicate ; celle-ci a bien été conduite en premier lieu par BASCH (1906). Pour obtenir des résultats probants et constants, il faut opérer sur des animaux aussi jeunes que possible, et d'autant plus jeunes que l'animal s'ossifie plus rapidement.

(1) BASCH. — *Jahr. f. Kinderh.*, 1908, 68.

ABLATION DU THYMUS CHEZ LE LAPIN (GHİKA)

Les téguments sont incisés sur la ligne médiane, depuis le manubrium jusqu'au voisinage du corps thyroïde ; une incision semblable divise les aponévroses cervicales jusqu'au voisinage du corps thyroïde et permet de récliner à droite et à gauche les muscles sous-hyoïdiens ; pour donner un peu plus de jour, il est parfois nécessaire de couper le chef sternal du sterno-mastoïdien. Le thymus apparaît alors dans la profondeur, mais il est difficilement abordable. On attend que l'animal fasse un violent effort d'expiration ; cet effort a pour résultat de faire saillir hors du thorax une portion un peu plus grande de la glande. On la saisit avec une pince à forcipressure et on soutient sans tirer. A l'aide d'une sonde cannelée, on détruit doucement les adhérences qui unissent aux parties voisines la portion sous-jacente de l'organe ; sur celle-ci, on place une seconde pince au-dessous de la première, et on attire légèrement au dehors ; une troisième pince est mise de la même façon au-dessous de la seconde et ainsi de suite ; l'extrémité inférieure de la glande s'énuclée ainsi tout naturellement ; le plus souvent l'énucléation ne porte que sur l'un des deux lobes, l'autre est extrait ensuite par le même procédé.

Quand toute la glande se trouve en dehors du thorax, elle tient encore par son extrémité antérieure ; quelques coups de sonde cannelée suffisent à la libérer entièrement ; l'hémorragie est insignifiante.

ABLATION DU THYMUS CHEZ LE CHAT

Chez le Chat, on procède comme pour le Lapin ; on ne doit pas oublier d'enlever les lobes cervicaux, ce qui est très facile, mais ils remontent quelquefois très haut, au delà du corps thyroïde ; il est donc parfois nécessaire d'agrandir l'incision cutanée. Si au lieu de procéder comme il est dit ci-dessus, on exerce des tractions exclusivement sur la partie supérieure du thymus, celui-ci se déchire fatalement, son extrémité postérieure se rétracte dans le thorax et il devient extrêmement difficile de la rattraper ; on s'expose à saisir les poumons, à ouvrir le péricarde, les plèvres médiastines, les gros vaisseaux de la base du cœur, les auricules qui s'offrent continuellement entre les mors de la pince ; le champ opératoire est alors couvert de sang, l'opération est manquée,

l'animal peut mourir immédiatement par hémorragie ou par suite d'un pneumothorax ; s'il survit, il conserve une partie du thymus et devient dès lors inutilisable. Le Lapin résiste parfaitement au pneumothorax simple et même double ; le Chat supporte parfois un pneumothorax simple, il ne supporte jamais un pneumothorax double.

On évitera avec soin de pincer le pneumogastrique ou un autre nerf, ce qui entraîne la mort rapide.

ABLATION DU THYMUS CHEZ LE CHIEN (KLOSE et VOGT)

On opérera de très jeunes animaux, à la mamelle ; donc, il est nécessaire de se trouver dans la possibilité de pouvoir faire alimenter les opérés par leur mère. L'opérateur et son aide prendront les plus minutieuses précautions pour la désinfection de leurs mains.

Sur l'animal les régions sternale et jugulaire seront désinfectées par : térébenthine, éther, sublimé.

Le Chien est posé sur le dos, la tête inclinée, le cou soulevé ; on effectue une narcose modérée à l'éther ; on prohibera l'emploi de la morphine. On pratique une section sur la ligne médiane, le long du raphé sternal, elle s'étendra de 2 centimètres au-dessus de l'Incisura jugularis sterni et on la prolonge jusqu'à la septième côte. Le muscle sterno-cléido-mastoidien est sectionné à son chef sternal et récliné en haut ; les muscles sterno-hyoldiens sont écartés par la sonde et tenus isolés par un petit écarteur ; on voit alors le pôle inférieur du corps thyroïde, la trachée avec l'espace prétrachéal et le pôle supérieur du thymus.

On sectionnera le sternum jusqu'à la septième côte, on se tiendra bien sur la ligne médiane, de façon à éviter l'artère mammaire ; on déchire souvent le feuillet médiastinal de la plèvre et le poumon fait hernie au dehors ; l'assistant repoussera le prolapsus pleural avec le doigt et retiendra le poumon en place. On commence à décoller le thymus à gauche, avec précaution ; en isolant le corps du thymus on fera attention à la veine sous-clavière facile à léser ; le côté gauche enlevé, on abrase le côté droit ; la portion cervicale sera éliminée sans difficultés.

Avant de suturer, il faut vérifier avec soin si aucune partie de thymus, si minime qu'elle soit, n'est restée dans les replis médiastinaux.

On suture le sternum au catgut, avec des points séparés ; ceci fait, si cela est nécessaire, on fera de la respiration artificielle.

KLOSE et VOGT disent l'avoir pratiquée pendant deux heures, avec succès.

On suture la peau à la soie.

ABLATION DU THYMUS CHEZ LE COBAYE, LA POULE

L'opération est simple, elle demande seulement de l'attention pour n'oublier aucun fragment thymique.

b) Les Suites immédiates de la Thymectomie

C'est RESTELLI qui, dès l'année 1845, fait le premier des exérèses du thymus ; les résultats de cet expérimentateur sont extrêmement variables ; la plupart de ses animaux présentaient quelques jours de pyrexie et succombaient ; il obtient 6 survies sur 98 opérés (Chiens, Chèvres, Veaux) ; il faut accuser la technique et la sepsie des expériences. Les recherches ultérieures de FRIEDLEBEN (1856), sont beaucoup plus intéressantes et méritent d'être retenues. FRIEDLEBEN opérant sur 20 Chiens et 3 Chèvres, conclut que l'extirpation du thymus est compatible avec la vie, de même que l'extirpation de la rate. LANGERHANS et SAWELIEW (opéra 29 Lapins et 2 Chiens), GLUCK (1894), opérant sur le Chien, aboutissent à une conclusion analogue.

TORULLI et LO MONACO ont également observé la survie des animaux (7 Chiens et des poules) opérés par eux ; les Chiens étaient âgés de 9 à 85 jours.

FISCHL (1) qui a étudié les effets de l'ablation du thymus chez la Chèvre, le Chien, le Lapin, conclut que le thymus joue un rôle bien effacé ; chez ces animaux, il obtint des survies ; notons que son observation ne dépasse pas deux mois après l'intervention.

D'une façon générale : VER EECKE, HAMMAR, PARI, PATON et GOODALL, WEILL, GHIKÁ estiment que l'extirpation du thymus est compatible avec la vie.

Pourtant, quelques expérimentateurs ont constaté la mort rapide ou relativement rapide comme suite de la thymectomie

(1) FISCHL. — *Zeitsch. f. exp. Pathol. und Therap.*, 1905, vol. I, p. 388.

totale. C'est ainsi que, d'après AMBROSINI (1), THIROLOIX et BERNARD auraient constaté la mort en 3-4 semaines chez de jeunes Lapins thymectomisés ; les animaux mouraient en hypothermie, souvent ils présentaient des convulsions ; à l'autopsie on trouva des noyaux d'apoplexie pulmonaire.

ABELOUS et BILLARD (2) opérant sur des Grenouilles d'été, constatèrent que chez ces animaux, la thymectomie totale entraîne fatalement la mort dans un délai de 3-14 jours ; les animaux présentaient de la faiblesse musculaire, des troubles trophiques consistant en ulcérations et dépigmentation cutanée ; ils avaient également noté des modifications sanguines (anémie, leucocytose) et enfin de l'œdème généralisé.

Le sérum des Grenouilles thymectomisées se serait montré toxique pour les animaux normaux ; il aurait provoqué chez ceux-ci de la parésie ; injecté à des Grenouilles thymectomisées totalement ou partiellement, il aurait précipité l'apparition des troubles parétiques, convulsifs, et la terminaison fatale.

Confirmés par CAMIA (3), les résultats d'ABELOUS et BILLARD ont été infirmés par tous les expérimentateurs ayant opéré, après eux, de thymectomie totale, des Batraciens anoures. Ce fut d'abord VER EECKE (4) qui affirme que, si l'on évite l'infection des Grenouilles opérées, en ayant soin de changer fréquemment l'eau des bacs, ces animaux supportent l'ablation du thymus ; pour lui, les résultats d'ABELOUS et BILLARD sont dus à une infection généralisée de leurs opérés.

Cette opinion est également celle de VINCENT (5), lequel conclut que chez la Grenouille l'extirpation des deux organes thymiques n'est pas nécessairement fatale. Les animaux de VINCENT ont survécu trente-six jours à l'intervention et furent tués à la fin de cette période ou moururent de causes sans rapport avec l'ablation du thymus.

HAMMAR (6), PARI (7) et tout récemment SALKIND (8), obtiennent des résultats identiques à ceux de VINCENT.

Dans aucune des 85 expériences qu'il a exécutées, HAMMAR qui

(1) AMBROSINI. — *Thèse de Paris*, 1894.

(2) ABELOUS et BILLARD. — *Arch. de Physiol.*, 47, 1896, p. 810.

(3) CAMIA. — *Rev. pat. nerv. e. mental.*, 1, 3, 1900.

(4) VER EECKE. — *Trav. du Lab. de Physiol. de Gand*, 1899, et *Ann. Soc. Méd. de Gand*, 1899.

(5) VINCENT. — *Physiol. Soc., in Journal of Physiol.*, 1904.

(6) HAMMAR. — *Arch. j. d. gesamte Physiol.*, 1905, CX, p. 337.

(7) PARI. — *Gazzetta deg. Osp. et delle Clinich.*, 12 mars 1905.

(8) SALKIND. — *C. R. Soc. Biol.*, 17 décembre 1912, vol. LXXIV, 1913, p. 66.

opérait sur des Grenouilles et des Crapauds n'a obtenu trace du complexe symptomatique décrit par ABELOUS et BILLARD.

La plupart des animaux avaient été observés pendant une durée quadruple de la plus longue survie assignée par ABELOUS et son collaborateur à leurs opérés. PARI considère, comme VER EECKE que les résultats d'ABELOUS s'expliquent par la diminution de la résistance des animaux thymectomisés aux infections.

PARI constata que parmi les Grenouilles ayant subi l'éthymisation, les unes guérissent, les autres meurent après avoir présenté la symptomatologie décrite par ABELOUS et BILLARD, en particulier des ulcérations cutanées, au niveau de la plaie opératoire. Or, ces Grenouilles sont infectées, ce que PARI démontre en décelant dans leur sang la présence des mêmes bactéries trouvées au niveau des ulcérations. Une Grenouille éthymée, à laquelle on injecte du suc d'ulcération d'une autre Grenouille, meurt en quelques jours et ses organes présentent les mêmes lésions histologiques que ceux des animaux morts après l'ablation du thymus ; les animaux qui meurent dans ce dernier cas, meurent donc d'infection. Les Grenouilles éthymées sont plus sensibles aux infections accidentelles que des Grenouilles ayant subi de graves mutilations de laboratoire.

Pour PARI, il existerait un rapport entre le thymus et l'immunité.

Les expériences de SALKIND ont été effectuées sur *Bufo vulgaris* et *Bufo pardalis* d'Afrique. L'extirpation du thymus est très simple : une incision longitudinale, immédiatement sous la glande parotide permet d'aborder le thymus pigmenté disposé sous la partie supérieure du muscle abaisseur de la mâchoire. Malgré les précautions d'asepsie, d'ailleurs difficiles à réaliser comme le savent tous ceux qui ont expérimenté sur des Batraciens — SALKIND a constaté dans chaque série d'expériences la mort assez rapide d'une partie des animaux (20% en moyenne), cette mort était due à une septicémie. En général, les plaies cutanées des animaux de contrôle guérissent mieux et plus vite que celles des animaux éthymés ; néanmoins, chez ces derniers, la cicatrisation est acquise en trois ou quatre semaines.

Le fait saillant de la période post-opératoire est une *perte de poids* continue et progressive, mais lente, aboutissant à une cachexie mortelle au bout d'un temps parfois long (6 à 7 mois).

SALKIND n'observa aucun des troubles trophiques signalés par ABELOUS (décoloration de la peau, ulcérations), il n'a pas noté de parésie ; par contre il observa une hyperleucocytose passagère pendant les deux ou trois semaines qui suivent l'opération.

A l'autopsie on constate une augmentation du volume de la rate

et du pancréas ; SALKIND conclut que la thymectomie chez le Crapaud n'est pas nécessairement une opération rapidement mortelle ; elle entraîne toujours une hypotrophie progressive, aboutissant à la mort après une survie prolongée.

Il semble que ce soit la conclusion des expériences d'ablation sur le thymus. Celle-ci n'entraîne pas de phénomènes aigus, mais une cachexie lente aboutissant tardivement à la mort.

Si les expérimentateurs ont conclu parfois à l'innocuité de l'ablation de l'organe thymique, c'est que la plupart du temps leurs observations sont de trop courte durée. Malgré cette critique d'ordre général, les expérimentateurs auxquels elle s'adresse n'avaient pas été sans remarquer que des troubles multiples, tardifs, se manifestent chez les animaux éthymés.

Pour les tous premiers observateurs, il apparaît que le thymus joue un rôle important dans le maintien du métabolisme normal. FRIEDLEBEN le premier mentionne que l'ablation du thymus chez les animaux jeunes déterminait toujours un rapide amaigrissement, lequel coexiste toutefois avec une manifestation exagérée de l'appétit ; il avait vu que les échanges respiratoires étaient troublés, l'éthymisation produirait une diminution de l'acide carbonique éliminé. D'ailleurs, sur les douze expériences de FRIEDLEBEN, quatre seulement doivent être retenues, les huit autres comportant de graves causes d'erreur.

Parmi les quatre animaux complètement éthymés et qui survécurent, FRIEDLEBEN note sur un Chien que les extrémités des os longs sont très vascularisées, les corps du fémur et du tibia étaient souples, mal ou incomplètement ossifiés ; il y avait des lésions macroscopiques de la moelle et du périoste ; cet animal présentait des signes de rachitisme. Chez un autre, il constate après quelque temps de la diarrhée, de la dénutrition et après quatre mois, au cours desquels l'animal s'affaiblit, il trouve à l'autopsie d'intenses lésions du tube gastro-intestinal.

TARULLI et LO MONACO ont également constaté après l'exérèse du thymus chez de très jeunes Chiens, une grande voracité, un ralentissement de la croissance, des troubles trophiques cutanés, des modifications des poils qui étaient rudes, hérissés, fragiles, des anomalies dans le développement du squelette ; de l'apathie, une diminution de la force musculaire, une moindre résistance à la fatigue et une hypersensibilité pour les infections intercurrentes.

Mais, dans les expériences de TARULLI et LO MONACO, ces troubles étaient transitoires ; après deux ou trois mois, le poids augmentait brusquement, les différences entre les animaux opérés et les animaux

témoins cessaient tout à coup ; chez des Chiens opérés à l'âge de 3-4 mois, on ne notait aucun trouble notable comme suite de la thymectomie.

Opérant chez des Poussins de deux à cinq jours, les mêmes expérimentateurs signalent du tremblement, de la faiblesse des membres, de la torpeur et la mort au bout d'une semaine environ.

COUTIÈRE (1913) qui a procédé récemment à des ablations de thymus chez des Poussins de quelques jours (3-5 jours), a noté dans les premiers jours du tremblement, une certaine faiblesse musculaire ; ces phénomènes sont fugaces ; les jeunes opérés sont caractérisés par une extrême voracité, leur développement tout au moins pendant les quelques mois de l'observation se fit normalement ; chez un de ces animaux qui succomba quatre mois après l'intervention, COUTIÈRE note un développement exagéré du tube gastro-intestinal, et une dilatation (sans gaz) considérable de celui-ci ; l'auteur continue ses observations ; il en résulte jusqu'ici qu'une survie de quelques mois au moins est compatible chez le Poulet avec l'ablation du thymus. FISCHL (1907), avait obtenu des résultats analogues.

En dehors de ces expériences qui toutes tendent à prouver que l'ablation du thymus n'est pas sans danger, il faut opposer celles de LANGERHANS, SAWÉLIEW et plus tard CARBONE qui n'obtiennent que des résultats négatifs. Mais il faut déjà noter en passant que, pour CARBONE en particulier, les expériences étaient faites sur des animaux déjà âgés.

Sur huit Lapins issus de la même mère, CARBONE extirpe le thymus chez quatre d'entre eux, alors qu'ils pesaient 1.000 grammes ; chez les témoins, la glande est mise à nu par le même procédé opératoire, mais non extirpée. Chez tous, les téguments se réunissent par première intention ; au bout de quarante-huit heures, le rétablissement était à peu près complet.

Les deux groupes de Lapins placés dans les mêmes conditions d'habitat et de nourriture ne présentent à aucun moment de différence, soit dans l'état général de la nutrition, de l'appétit, de la croissance, de la vivacité, de la beauté du poil, de la respiration, du pouls.

Chez quatre opérés, il s'est produit une azoturie passagère ; chez un Chien, cette azoturie fut beaucoup plus forte, puisqu'elle durait encore vingt jours après l'opération. FRIEDLEBEN avait attiré l'attention sur une pareille azoturie chez ses animaux survivants. Pour CARBONE ce symptôme est dû à l'excitation du pneumogastrique au cours de l'intervention ; il rappelle qu'ARTAUD et

BUTTI ont constaté expérimentalement qu'une irritation de ce tronc nerveux entraînait une azoturie souvent très marquée et durable.

ГИКА qui a opéré sur des Chats et des Lapins, obtint des résultats intéressants dont il n'a pas tiré tout l'enseignement.

Il opère sur 8 Chats et 13 Lapins ; d'après l'âge des animaux, les expériences se classent ainsi :

1^{re} expérience, Chat de 15 jours environ.

2^e expérience, Chat de quelques mois ; Chatte d'un an environ.

3^e expérience, 3 Chats de 25 jours (l'ablation du thymus n'ayant pas été complète, cette série n'est pas à retenir).

Quatorze expériences sur des Lapins dont le poids variait de 1.710 à 2.410 grammes. Dans la première expérience sur le jeune Chat, on constate que les téguments se réunissent par première intention. Après quelques jours de prostration et d'abattement, l'animal se rétablit, il tette avec avidité ; mais, au bout de quelque temps, on constate qu'il se développe moins bien que son frère pris comme témoin et non opéré ; il augmente de poids mais très lentement ; il est moins vif, moins alerte, son poil se hérisse. Bientôt il cesse de croître, il maigrit, sans présenter de troubles appréciables ; il n'a pas de diarrhée ; un mois après l'opération, il meurt de cachexie progressive.

De ses expériences, ГИКА conclut (1) : « En résumé, tous ou presque tous nos opérés maigrissent et subissent un arrêt de développement pendant les premiers jours ou quelquefois les premières semaines qui suivent l'opération. Chez quelques-uns, ces symptômes vont en s'aggravant et la mort survient tantôt précoce, tantôt tardive ; chez d'autres, les troubles sont transitoires, fugaces ; chez d'autres enfin les accidents sont absolument nuls et font tout à fait défaut. » Pour ГИКА, la mort qui se produit très tardivement, plusieurs mois après le rétablissement complet de l'animal, ne « peut manifestement résulter de la déthymisation » ; pourquoi cette conclusion catégorique ? Remarquons que ГИКА a discuté l'influence de l'âge sur les suites de la déthymisation ; il ne reconnaît aucune portée à l'« âge » considéré comme facteur dont l'influence conditionne les suites de l'opération.

En résumé :

a) Le tableau de l'insuffisance thymoprive se représente par : amaigrissement, voracité, arrêt de croissance ; anomalies dans le

(1) ГИКА. — Thèse 1901, Paris.

développement du squelette ; troubles trophiques cutanés ; quelquefois cachexie progressive mortelle à longue échéance.

b) L'ablation du thymus n'entraîne pas fatalement la mort de l'animal (Mammifère, Oiseau, Batracien), elle serait donc compatible avec la vie, mais toutefois, cette vie serait, souvent, toute de misère physiologique.

c) Les animaux thymectomisés seraient plus sensibles aux infections accidentelles.

Ce sont là les conclusions des faits que nous avons étudiés d'après FRIEDLEBEN, TARULLI et LO MONACO, VER EECKE, VINCENT, PARI, GHICA, FISCHL, CARBONE, LANGERHANS, SAWELIEW. Il en résulte en somme que les phénomènes les plus caractéristiques consistent dans l'arrêt de développement (inconstant) et dans la cachexie progressive (inconstante aussi).

Les faits apportés par VENTRA et ANGIOLELLA (cachexie thymique), CAZZOLINO, LUCIEN et PARISOT, ANDERSEN, HART et NORDMANN, etc., s'accordent avec les conclusions ci-dessus.

Seul à peu près, BASCH prétend que la thymectomie est chez le Chien rapidement mortelle (2-6 mois)

Il résulte, de ces expériences, qu'il est assez difficile jusqu'aux recherches de ces dernières années de définir en traits bien arrêtés les caractères de l'insuffisance thymoprive ; quelques-uns se refusent à admettre l'existence même de cette insuffisance.

Les recherches de KLOSE et VOGT, MATTI, MOREL, LAMPÉ, vont nous permettre d'être plus précis et de définir les principales manifestations d'un véritable « *syndrome d'Insuffisance thymique* » chez les Mammifères.

SYNDROME D'INSUFFISANCE THYMIQUE

CHEZ LE CHIEN

D'après les résultats consécutifs aux ablations chirurgicales du thymus, effectuées par KLOSE et VOGT (1), MATTI (2), NORDMANN, d'après les résultats de la destruction röntgennienne du thymus par MAINGOT et MOREL (3), le syndrome d'insuffisance thymique est toujours identique.

Le résumé d'une expérience de KLOSE et VOGT nous en fera distinguer les principaux éléments.

(1) KLOSE et VOGT. — *Klinik und Biologie der Thymusdrüse*, Tübingen, 1910.

(2) MATTI. — *Mitteilung. aus den Grenzgeb. d. Méd. und Chir.*, vol. XXIV, f. 6-5, 1912, p. 665.

(3) MOREL. — *Le mouvement médical*, avril 1913.

Chez un jeune Chien éthymé à l'âge de 12-15 jours, l'ablation du thymus n'entraîne aucun effet immédiat. *Pendant un mois*, l'animal est conforme en tout à ses frères non opérés. Bientôt, il s'en différencie par un appétit vorace, il tette sans cesser, et entre les têtées se jette avidement sur les écuelles de lait qui lui sont offertes en supplément. Il grossit, il devient trapu, ses membres restent courts, ses tissus sont mous, il est « plus éponge » que ses frères, disent KLOSE et VOGT ; cet état est le sien jusque vers l'âge de 3 mois.

A ce moment, on note de la déformation des pattes antérieures qui s'infléchissent, s'incurvent, les pattes postérieures sont également fléchies et en cerceau ; les pattes antérieures paraissent trop courtes, les pattes postérieures sont, au contraire, trop longues ; le crâne est déformé ; les os crâniens sont raccourcis ; aplatis.

Une très notable différence est en même temps constatée dans l'état psychique de l'opéré : triste, apathique, il ne prend pas part aux jeux de ses frères, il ne sort pas du chenil, il passe son temps à manger, et il mange n'importe quoi ; il est soufflé, près de terre. Vers l'âge de 6 mois, il maigrit malgré sa boulimie continuelle ; ses téguments présentent des altérations trophiques ; poil rude, dur, cassant, peau écailleuse, ulcérée par endroits.

L'animal reste somnolent, quand il va et vient, il présente une démarche ataxique.

Peu à peu, l'animal se cachectise ; son état psychique se déprime de plus en plus, il est insensible aux caresses comme aux menaces ; il présente des troubles gastro-intestinaux (diarrhée) ; il meurt dans le coma en douze ou quinze mois, après avoir présenté des perversions variées : mange ses excréments, sa patte, etc. Dans un cas de KLOSE, se ronge la verge. Les troubles psychiques n'ont pas été toujours remarqués, c'est ainsi que MATTI conclut de ses recherches : « Eine eigentliche Idiotie ist bei den thymektomierten Hunden unserer Erfahrung nach nicht zu beobachten. » Il est juste d'ajouter que dans la plupart des cas de MATTI, les animaux n'ont pas été conservés jusqu'à leur mort, mais sacrifiés après un temps plus ou moins long, afin de prélever des pièces pour l'étude microscopique.

LAMPÉ (1913) a vu ces phénomènes psychiques du Chien thymoprive ; MOREL insiste sur leur constance, dans une courte revue récente, il dit : « Le chien, les traits détendus, les bajoues flasques, a l'air idiot et semble accablé. Il est lent à entendre et à comprendre la voix, l'appel de son nom. Il est lent à comprendre un geste d'accueil, de menace... ; chez les Chiens thymoprives, la déchéance psychique est parallèle à la déchéance somatique. »

En résumé, le syndrome thymoprive chez le Chien, ou si l'on veut l'insuffisance thymique, se caractérise :

1^o Par une phase de latence, constatée par tous les expérimentateurs (KLOSE et VOGT, MATTI, L. MOREL).

2^o Par une phase de voracité et d'embonpoint anormal qui dure environ 2 mois (Stade d'adiposité de KLOSE et VOGT).

3^o Par une phase de déchéance somatique et psychique qui commence vers les 3-4 mois de l'opération.

4^o Par une phase de cachexie, puis une période de coma se terminant par la mort (Coma thymique de KLOSE et VOGT).

La notion d'une « Idiotie thymoprive » s'ajoutant à celle déjà ancienne de l'« idiotie thyrooprive » est d'un très grand intérêt ; elle va permettre d'expliquer le cas des « idioties rebelles au traitement thyroïdien », ceux dans lesquels aucune cause organique apparente n'était en jeu.

MOREL, nous l'avons dit, insiste sur la constance de ce symptôme thyrooprive chez le Chien thymectomisé. Il fait remarquer à ce propos qu'à Bicêtre, de 1890 à 1903, l'autopsie de 408 enfants idiots, non myxœdémateux, âgés de moins de quinze ans, et la plupart d'un à cinq ans, a montré seulement 104 fois le thymus, d'où absence de cet organe dans 75 % des cas.

L'idiotie thymoprive expérimentale permet donc de dire avec MOREL que l'absence congénitale du thymus, occasionne l'idiotie du porteur.

Les cas de LANGE et DUKER (1911), de GARRÉ (1912), de LAMPÉ (1913), donnent raison à MOREL ; à côté de l'idiotie par aplasie du corps thyroïde, il existe une idiotie par aplasie du thymus.

En conclusion de ces recherches sur la thymectomie chez le Chien, il faut au surplus ajouter que le thymus, chez les Mammifères tout au moins, est un organe nécessaire à la vie.

c) Les Suites tardives de la Thymectomie

A). SUR LE DÉVELOPPEMENT SOMATIQUE ET L'OSTÉOGÉNÈSE

C'est sur la question du développement corporel et de l'ossification des thymectomisés que l'accord paraît être le plus net entre les expérimentateurs.

Déjà TORULLI et LO MONACO avaient remarqué des altérations du squelette, l'*incurvation* des os des membres et un arrêt de la croissance. BASCH (1) a surtout insisté sur l'action néfaste de la thymectomie sur l'accroissement des os et sur l'ostéogénèse. Chez des animaux sur lesquels il pratiquait des fractures simples et compliquées, il vit que, chez l'animal normal, l'examen radiographique montre déjà, au bout de 8-10 jours, un cal volumineux, l'animal peut déjà, à ce moment, se servir de son membre fracturé. Chez le thymectomisé, il n'existe pas de cal, mais un léger épaissement périostal ; l'animal boite encore après 8-10 jours ; l'évolution clinique est celle des fractures rachitiques et peut figurer parfois une pseudarthrose. Les lésions osseuses de la thymectomie consistent en mollesse, flexibilité des os, arrêt de la croissance et de l'ossification, congestion, élargissement des canaux médullaires, épaissement et irrégularités du cartilage juxta-épiphysaire, augmentation du nombre des cellules cartilagineuses.

La greffe d'un fragment de thymus dans le péritoine provoque la formation d'un cal normal.

SOLI M. (2) observe également des modifications de la croissance et des troubles de l'ostéogénèse chez des Lapins et des Cobayes thymectomisés.

Par exemple, pour une série de Lapins :

(1) BASCH. — *Wien. kl. Woch.*, 1903 ; *Zeitsch f. exp. Pathol. u. Therap.*, 1905, 2, p. 95. *Monatsch. f. Kinderh.*, 7, 9, 1908.

(2) SOLI. M. — *Arch. Ital. de Biol.*, 1909, LII, p. 217.

Observations	Thymectomie à l'âge de 1 mois Sacrifié à 2 mois 1/2		Témoin
Poids du corps au moment de l'opération	gr. 600		gr. 700
— — — la mort ...	gr. 810		1.440
Longueur de l'animal	cm. 31,5		cm. 36,5
Fémur <i>a</i> Poids.	gr. 4,150		6,730
<i>a</i> Longueur	mm. 60		mm. 77
<i>a</i> Diamètre épiphyse supérieure	15		17
<i>a</i> Diamètre épiphyse inférieure .	15		17
<i>a</i> Diaphyse	6		7
Tibias <i>a</i> Poids.	gr. 3,30		5,05
<i>a</i> Longueur	mm. 66		80
<i>a</i> Diam. transverse épiph. sup.	15,5		16,5
<i>A</i> Diam. épiph. inf.	14		15
<i>a</i> Diaphyse	5		6

Chez l'animal privé de thymus, on constate des altérations dans les côtes et dans les os longs. Ainsi, dans deux côtes de la moitié gauche du thorax, dans les V^e et VI^e, par conséquent dans le groupe des vraies côtes, on observait le long de la continuité de l'os un épaississement nodulaire sphérique, du diamètre de 5 millim. Les limites entre la surface de l'os normal et la formation nodulaire étaient très nettes, aussi bien vers l'extérieur que vers l'intérieur de la paroi thoracique. Ces nodules microscopiques, blanchâtres, d'aspect cartilagineux se continuaient dans presque toute l'épaisseur de l'os, dans lequel les substances spongieuse et compacte étaient interrompues par deux couronnes de substance cartilagineuse. Ces formations furent interprétées par MORPUNGO comme des cals consécutifs à des fractures spontanées. La substance compacte de l'os chez l'animal privé de thymus est, quant à l'épaisseur, moitié moindre environ de celle de l'animal de contrôle. A l'examen microscopique, on constate une grande pauvreté de trabécules osseux au-dessus de la zone de prolifération cartilagineuse et un grand nombre de très larges espaces médullaires avec moelle fibreuse et vaisseaux sanguins... Chez le Cobaye, les résultats obtenus sont comparables à ceux réalisés chez le Lapin.

CAZZOLINO avait également remarqué l'incurvation des os et le

renflement des têtes articulaires chez le Lapin thymectomisé ; il avait vu que les cartilages épiphysaires étaient le siège d'une prolifération excessive et d'une vascularisation anormale.

SOMMER et FLOERCKEN, MAC LENNAN, LUCIEN et PARISOT (1), KLOSE et VOGT, MATTI, aboutissent aux mêmes conclusions que SOLI à savoir : Chez les animaux éthymés la modification squelettique la plus notable est la *diminution en longueur* de l'os ; elle est d'autant plus sensible que l'animal est plus jeune, et plus marquée sur le fémur et le tibia que sur les autres pièces du squelette. D'autre part, il y a *diminution du poids de l'os*. Cette diminution tient non seulement à la diminution de longueur de l'os, mais à sa *moindre calcification*. Ainsi, on trouve, par exemple, la proportion suivante : le calcium des os étant exprimé en CaO.

Témoin	0 gr. 967
Opéré.	0 gr. 453

Les autres caractères de l'os de l'animal thymectomisé sont : moindre volume de l'épiphyse, fragilité plus grande, déformation.

Histologiquement : développement insuffisant de la zone enchondrale des os longs ; tendance à la porosité, rareté et irrégularité du tissu ostéoïde, réduction du cartilage sérié.

Nous devons cependant préciser que le rôle de la thymectomie dans la calcification, n'est pas admis par tous les expérimentateurs. BASCH, BRACCI, SOLI l'admettent. SINNHUBER (1904), LUCIEN et PARISOT, ne l'admettent pas. Pour ces derniers, la teneur en calcium des os d'animaux normaux ou éthymés serait identique ; de plus, d'après LUCIEN et PARISOT, ce sont surtout les os des ceintures pelvienne et scapulaire qui sont intéressés. Si l'on examine les belles photographies publiées par MATTI (1912), on se convainc sans peine que les os longs sont particulièrement touchés, comme le soutient SOLI. MATTI considère les lésions des os d'animaux thymectomisés comme comparables aux lésions du rachitisme de l'Homme. Déjà FRIEDLEBEN avait fait remarquer que le rachitisme chez l'Homme s'accompagne d'atrophie du thymus.

Au sujet de la longueur des os longs, MATTI donne les chiffres suivants :

Série n° 4 :

Thymectomie n° 9.	Humérus	13,5 centimètres.	Fémur,	15,5 cent.
— n° 10.	—	14,9	—	16,8
Témoin n° 11.	—	17,8	—	19,8

(1) LUCIEN et PARISOT. — *C. R. Soc. Biol.*, vol. LXV, 1908, p. 264.

Série n° 7 :

Thymectomisé	n° 27.	Humérus	12,2 centimètres	Fémur	14,3 cent
—	n° 28.	—	13,1	—	13,7 —
Témoin	 n° 29..	—	16,7	—	20 —

Les chiffres de KLOSE et VOGT sont analogues ; pour eux l'extirpation du thymus est suivie d'une affection des os, qui serait spécifique de cette extirpation : « Die thymusextirpation erzeugt ein specifisch thymektogene Knochenleiden » ; les os sont atrophiques, et, selon l'âge de l'extirpation ou l'époque du développement considéré, ils seront plastiques ou cassants ; il se développe dans le système osseux des lésions de rachitisme, d'ostéomalacie et d'ostéoporose.

Ils sont tout à fait de l'opinion de SOLI et attribuent les lésions osseuses à des troubles sévères de la calcification ; la quantité de calcium insoluble dans le système osseux des Chiens thymectomisés n'est que 50 0/0 de celle des Chiens normaux. D'après SCHULTZ (*in* KLOSE et VOGT, *l. c.*, p. 90), 100 grammes d'os desséchés de Chien normal renferment 65 grammes de sels de calcium, tandis que 100 grammes d'os secs de Chien thymectomisé n'en renferment que 32 à 34 grammes. D'une façon habituelle, l'arriération de l'ossification est persistante, les points tardent à apparaître et peuvent manquer ; les synostoses entre les segments d'un même os tardent ou manquent ; le squelette reste mou, flexible, malléable ; on observe sur de tels squelettes des fractures spontanées, et surtout des déformations. LIESEGANG constate une contradiction entre le ramollissement des os et les fractures spontanées de ces os ; pour LIESEGANG (*in* KLOSE et VOGT, p. 137), la raison de cette contradiction — qui n'est qu'apparente — réside dans les os eux-mêmes ; la radiographie montre dans ces os des espaces kystiques qui sont donc moins résistants ; de plus, il est possible que chez un individu déterminé, l'os soit ici cassant, et là, ramolli ; dans un cas il sera cassant, dans l'autre flexible.

La pauvreté en calcium des os d'animaux thymectomisés, peut être due soit à une insuffisance de ce métal, soit à une élimination exagérée, ou à ces deux possibilités à la fois.

Ce qu'il y a d'intéressant dans les os de Chien thymectomisé, c'est que le phosphate et le carbonate calciques s'y trouvent dans les proportions — l'un par rapport à l'autre — qui sont celles d'un os normal ; la perte porte donc sur l'un et sur l'autre de ces sels. Pour LIESEGANG, du fait de l'ablation du thymus — organe très riche en nucléines comme nous l'avons vu — l'acide phosphorique se

trouve en excès dans le sang, parce que le thymus *ferait la synthèse des nucléines, neutralisant par conséquent le PO^4H^3 circulant* ; celui-ci, restant libre, solubilise les sels de Ca et les solubilise en proportions égales (carbonates et phosphates), d'où élimination rapide et en excès de la chaux organique.

BASCH, BRACCI, admettent que le thymus interviendrait dans la fixation du calcium sur le tissu osseux. LIESEGANG, tout en reconnaissant avec SOLI, un rôle prépondérant au thymus dans le métabolisme du calcium, formule une hypothèse très plausible, sur le processus de cette intervention.

Au total, les modifications osseuses et les troubles du développement résultant de la perte du thymus, seraient donc les conséquences d'une *intoxication acide* (par l'acide phosphorique). Le thymus serait donc dans cette vue chez l'embryon ou les jeunes animaux l'organe principal chargé de la synthèse des nucléines. Ce rôle du thymus « organe de synthèse des nucléines » est accueilli par SALKIND avec faveur. D'un tout autre point de vue que celui où se placent LIESEGANG, SALKIND entrevoit pour le lymphocyte — cellule dédaignée — une ère de grandeur prochaine !

Thymus, Rachitisme et Athrepsie.

Quelques faits cliniques viennent contrôler ces essais expérimentaux : l'opothérapie thymique compte des succès dans le rachitisme (METTENHEIMER et MENDEL). FARRET, DURANTE, METTENHEIMER admettent l'origine thymique de l'athrepsie, en se basant sur l'atrophie du thymus dans les cachexies infantiles ; mais LUCIEN et PARISOT contestent ces faits. DU CASTEL n'admet pas non plus que les altérations du thymus soient la cause pathogénique du rachitisme : « Nous avons vu que l'on ne pouvait admettre l'action directe d'un organe lymphoïde (rate, thymus) sur le squelette » ; d'après DU CASTEL, le thymus rachitique est en général un gros thymus (dont le poids dépasse la moyenne habituelle de 8 grammes). Nous ne faisons que signaler les rapports possibles du thymus avec l'athrepsie et le rachitisme ; c'est ici une question purement clinique, pour la pathogénie de laquelle les cliniciens ne s'entendront pas de longtemps.

Nous signalerons en terminant ce paragraphe l'opinion, ancienne déjà (1904), de SINNHUBER, pour qui le thymus n'est qu'un organe accessoire dans la vie post-embryonnaire. Ni son extirpation, ni son ingestion n'influencent l'élimination de la chaux, et il n'a aucune relation avec le rachitisme.

B) SUR LES MODIFICATIONS DU SANG

On a cru, depuis FRIEDLEBEN (1858), que le thymus avait pour fonction de fabriquer des globules rouges. TARULLI et LO MONACO (1894), ABELOUS et BILLARD (1896) reconnaissent au thymus une fonction hématopoïétique.

BEARD (1900) (1) n'hésite pas à faire du thymus la source de tous les leucocytes, la fonction du thymus étant avant tout une fonction leucopoïétique ; pour GHKA, le thymus est une moelle fœtale.

BRAUNSCHWEIG (1891), LANGERHANS et SAVELIEW (1893), SOKOLOFF (1908), ne trouvent pas la leucocytose observée par TARULLI et LO MONACO, etc., après thymectomie. Bien loin de là, PATON et GOODALL (1904), SOLI (1911), constatent de la leucopénie chez leurs thymectomisés.

Celle-ci n'est pas légère, puisqu'elle peut être de 58,2 0/0 (PATON et GOODALL) ; elle n'est pas élective, toutes les variétés de cellules y participent. Chez les animaux thymectomisés en leucopénie, l'injection de substances capables de favoriser la leucocytose (essence de térébenthine) est suivie d'une hyperleucocytose égale à celle survenant chez les témoins : il en est de même avec la tuberculine. Toutefois, en injectant des cultures de streptocoques et de staphylocoques, la réponse leucocytaire est moins marquée chez les thymectomisés que chez les témoins ; de plus, la résistance des thymectomisés serait moindre.

Que donnent les recherches récentes ?

SCHULTZ (2) qui a examiné l'état du sang des animaux opérés par KLOSE et VOGT, n'a trouvé aucune modification de la formule leucocytaire ni de variation dans le nombre des hématies ; chez un animal qui se trouvait en coma thymique, il y avait de l'anémie et de la leucopénie, la formule leucocytaire restant normale.

SEILER (3) qui examine les animaux opérés par MATTI trouve une semaine après l'opération une légère diminution de la teneur en hémoglobine et une diminution du nombre des hématies (3 millions 730.000 au lieu de 4.050.000) ; six semaines après l'intervention, la teneur en hémoglobine et le nombre des globules sont plus élevés chez les opérés que chez les témoins ; donc il ne faut voir dans la diminution du début qu'une suite du choc opératoire ; ceci chez

(1) BEARD. — *Anat. Anz.*, 1900, vol. VIII, p. 550.

(2) SCHULTZ. — *Beitr. z. Klin. Chir.*, vol. LXIX.

(3) SEILER. — *Milth. aus. d. Grenzgeb. d. Méd. u. Chir.*, 1912, vol. VXXI, p. 862.

les Chiens nouveau-nés. Aucune modification tardive n'est appréciable chez les animaux présentant nettement le syndrome thymoprive.

Pour les globules blancs, on observe une légère hyperleucocytose (polynucléose) chez les opérés, pendant la première semaine, six semaines après, on observe au contraire de la leucopénie relative ; en même temps, le pourcentage des neutrophiles diminue, celui des lymphocytes augmente.

On observe quelquefois une faible éosinophilie ; mais SEILER conclut qu'il n'y a rien de particulièrement remarquable dans ces modifications qui restent légères.

Des conclusions analogues sont celles de CRÉMIEU : « On peut dire que l'irradiation du thymus (chez le Lapin) ne nous a pas permis d'établir le rôle de cet organe dans la leucopoïèse ; mais, en tout cas, si son rôle lymphopoiétique éventuel est entravé par l'irradiation, il ne s'ensuit pas que l'organisme doive en souffrir, puisque grâce aux centres formateurs, la *lymphopénie* consécutive à l'irradiation n'est que relative et transitoire ».

C) SUR LA RÉSISTANCE AUX INFECTIONS

Bien entendu, comme tout organe considéré comme glande vasculaire sanguine, le thymus, a-t-on dit, possède une fonction antitoxique. Rien ne l'a montrée. Les expériences de BRIEGER et KITASATO sur la culture de quelques bactériidies sporulées qui, dans le bouillon de thymus, ne sporuleraient pas, sont intéressantes, sans plus.

D'autre part, nous avons vu les Cobayes thymectomisés de PATON et GOODALL succomber plus vite que les Cobayes normaux sous l'influence d'injections de cultures de streptocoques et de staphylocoques ; mais, en opérant avec la toxine diphtérique, les Cobayes thymectomisés résistent aussi bien que les normaux ; donc voici des résultats contradictoires n'autorisant aucune conclusion. Nous savons aussi que pour VER ECKE et PARI, les Grenouilles thymectomisées sont plus fragiles que les témoins aux infections intercurrentes ; mais MAC LENNAN n'a-t-il pas prétendu, par contre, que la thymectomie augmente la résistance des animaux vis-à-vis de certaines infections ? Les résultats de CRÉMIEU ne peuvent non plus servir à l'établissement d'une conclusion générale. Chez huit Lapins coccidiés simultanément, cinq témoins meurent plus rapidement que trois autres à thymus irradié ; mais des Chats à thymus

irradié succombent plus vite que des témoins infectés en même temps de la « maladie des jeunes Chats ».

Le chapitre sur l'action antitoxique du thymus est donc vierge d'expériences cruciales.

Conclusions :

Le thymus chez les Mammifères est un organe indispensable à la vie ; il ne possède pas de rôle hémopoïétique ni de rôle leucopoïétique ; il ne paraît pas être pourvu de fonction antitoxique ; la valeur de son intervention dans l'établissement de l'immunité active n'a pas été encore étudiée.

Il possède une action incontestable sur le développement squelettique et sur l'ostéogénèse ; il contrôle vraisemblablement le métabolisme du calcium, par là son action se rapproche donc de celle de l'appareil thyroïdien et de celle des parathyroïdes ; son ablation est caractérisée, comme celle des thyroïdes, par des troubles du développement du squelette, des troubles de l'élimination azotée qui est augmentée, des troubles de l'élimination calcique, qui est augmentée. L'hyperthymisation provoquerait au contraire de la rétention du calcium dans les tissus et les os.

L'ablation du thymus — faite chez les jeunes animaux — dans les deux à trois premières semaines de la vie chez le Chien, aboutit à une cachexie somatique, un état psychique particulier : idiotie thymoprive et enfin à la mort, après un délai plus ou moins long, celui-ci peut être de douze à quinze mois.

Les extraits thymiques sont hypotenseurs — comme beaucoup d'extraits d'organes — ; ils ne paraissent avoir aucune action cardio-vasculaire spécifique.

L'étude de l'action des extraits thymiques sur le cœur reste d'ailleurs à faire.

Lésions consécutives à la Thymectomie

On a noté (MATTI, KLOSE et VOGT) des lésions du *système nerveux*. La forme du crâne des animaux thymectomisés ne diffère pas de celle des animaux normaux ; mais la voûte crânienne est mince et molle par endroits, cassante à d'autres ; jamais elle n'est aussi compacte que chez les témoins.

Macroscopiquement l'encéphale des thymectomisés ne diffère pas par sa forme de l'encéphale des témoins ; mais son aspect est plus humide, moins compact que chez les normaux ; son volume

est plus grand. Le rapport du volume de l'encéphale à la capacité crânienne est de 98 à 100 % chez les thymectomisés, de 86 à 91 % chez les témoins.

Les méninges sont peu altérées. Dans l'écorce on note une augmentation des noyaux de la névroglie; un développement excessif du protoplasma cellulaire; les lésions des cellules ganglionnaires de l'écorce sont des lésions d'oedème.

On a noté de la névrite des *nerfs périphériques*.

Dans la *moelle*, on constate du gonflement et de la liquéfaction de la substance grise. En résumé, le système nerveux central est oedématié; ce serait pour KLOSE et VOGT une conséquence immédiate de l'intoxication acide.

Au point de vue réactionnel, on a vu de l'augmentation de l'excitabilité électrique, comparable à celle constatée chez les *enfants tétaniques*; celle-ci serait en rapport avec la perte du calcium consécutive à l'intoxication acide (BOSCH, KLOSE et VOGT).

MATTI a soigneusement étudié les *lésions musculaires*. On constate de l'atrophie des muscles; dans cette atrophie, on a signalé tous les degrés entre l'atrophie d'inactivité et l'atrophie purement dégénérative; toutefois l'atrophie musculaire des thymectomisés est surtout une atrophie d'inactivité; cependant, la perte de la structure par endroits, l'augmentation des noyaux du sarcolemme aussi bien que celle du perimysium interne, la croissance excessive du tissu conjonctif inter-fasciculaire, la dégénérescence graisseuse conduisent par degrés de l'atrophie d'inactivité à l'atrophie dégénérative.

THERAPEUTIQUE DE L'INSUFFISANCE THYMOPRIVE

On ne connaît pas encore de méthode thérapeutique efficace contre l'insuffisance thymoprive. L'administration de préparations thymiques à des chiens thymectomisés, augmente les phénomènes dus à l'ectomie. Cette action est surtout marquée à la suite d'injections sous-cutanées ou intra-veineuses des extraits thymiques. La seule voie thérapeutique qui pourra donner des résultats est la greffe autoplastique.

On peut également administrer des *alcalins*; cette médication symptomatique s'oppose, en quelque mesure, à l'intoxication acide dont sont victimes les animaux thymectomisés.

CHAPITRE IV

Relations fonctionnelles du Thymus avec les organes glandulaires

GLANDES GÉNITALES

Nous savons que pour HAMMAR, l'involution du thymus chez l'Homme et certains Mammifères, commence avec la puberté. Y a-t-il là une simple coïncidence, ou faut-il y reconnaître une sorte de balancement fonctionnel; les fonctions du thymus devenant inutiles par suite de l'entrée en action des fonctions génitales. Un fait constant résulte des recherches de CALZOLARI, HENDERSON (1), GERDAL, SOLI, PARHON et GOLSTEIN : *les animaux castrés* : Lapins, Bœufs, Cobayes, Coqs, Chats, Chiens présentent toujours une hypertrophie du thymus ou un retard dans son involution normale. HAMMAR, TANDLER et GROSS, MASSANINI confirment ce fait. Chez les *animaux thymectomisés*, les résultats sont moins nets. PATON, HENDERSON, concluent à l'hypertrophie du testicule, le thymus exercerait donc une action inhibitrice sur le testicule; SOLI, tout en reconnaissant que la castration *retarde l'involution* du thymus (et ne provoque pas d'hypertrophie) n'observe pas la production du phénomène parallèle sur le testicule des animaux thymectomisés. Pour SOLI, la thymectomie apporte un obstacle au développement des organes génitaux; chez le Poulet,

(1) HENDERSON. — *The Journal of Physiol.*, 1904, XXXI, p. 222.

il peut même se produire un arrêt complet du développement du testicule (1).

Les conclusions de SOLI ont été vivement critiquées par PATON qui maintient complètement son point de vue. Les recherches de SOLI pèchent à la base, parce que cet expérimentateur a fait ses ablations sur des animaux trop âgés (Cobayes). L'ablation du thymus n'a pas d'action sur le poids des testicules chez les animaux (Cobayes) pesant plus de 300 grammes ; la maturité sexuelle est acquise à ce moment-là chez le Cobaye. Pour PATON (2), une interrelation fonctionnelle réciproque existe entre le thymus et les testicules. Tous deux, ils exercent une influence sur le développement de l'animal non pubère; après l'ablation de l'un de ces organes, l'autre peut compenser sa perte en se développant plus rapidement (testicule) ou en persistant plus longtemps (thymus).

Chez la femelle, la même évidente interrelation n'a pas été observée entre le thymus et les ovaires. Pour HENDERSON, le thymus exercerait une influence inhibitrice sur l'ovaire comme sur le testicule.

Il n'a pas estimé les variations pondérales de l'ovaire après la thymectomie, mais il a contrôlé le moment où se produit l'imprégnation mâle chez les femelles thymectomisées et les témoins, normales.

Il trouve que 6 femelles (Cobayes), thymectomisées, mises en présence des mâles alors que leur poids est compris entre 157 et 340 grammes, sont fécondées quand elles atteignent le poids de 374 grammes. Les témoins, placées dans les mêmes conditions, ne sont fécondées que lorsque leur poids égale 388 grammes. Ces constatations concordent avec celles de HART et NORMANN qui ont vu, chez le chien thymectomisé, la maturité sexuelle apparaître précocement.

Pour VALTORTA, SOLI, LUCIEN et PARISOT, la corrélation fonctionnelle entre le thymus et l'ovaire, si toutefois elle existe, ne se ferait pas dans le sens d'une inhibition du thymus sur cet organe, comme le pense HENDERSON.

VALTORTA (3) constate que l'ovaire des Lapines thymectomisées subit un arrêt momentané de développement après la thymectomie. Sur les mêmes animaux, SOLI, LUCIEN et PARISOT contrôlent le

(1) SOLI. — *Arch. Ital. de Biol.*, 1912, vol. LII, p. 353.

(2) PATON. — *The Journal of Physiol.*, 1911, vol. XLII p. 267.

(3) VALTORTA. — *Ann. di ostetr. e ginec.*, 1907, vol. XXIX et 1907, vol. XXXI.

bien fondé des assertions de VALTORTA. L'ovaire des thymectomisées est plus petit, avec des follicules moins volumineux, moins saillants; mûrs plus tardivement. La glande endocrine (glande interstitielle), serait également touchée; ces phénomènes seraient transitoires. Pour MOREL, l'appétit sexuel des femelles thymectomisées serait peu marqué. En résumé, la corrélation fonctionnelle du thymus et des organes génitaux est probable; les seuls faits certains sur ce chapitre sont les suivants :

- a) Déclin du thymus au moment de la puberté (HAMMAR);
- b) Hypertrophie ou retard de l'involution thymique après castration (chez les mâles).

GLANDES SURRÉNALES

SOLI constate une faible augmentation du poids de ces glandes après la thymectomie. MATTI qui a fait une étude très soignée des modifications du système chromaffine en général après thymectomie a observé une hypertrophie considérable de la substance médullaire des surrénales chez les Chiens thymectomisés; la réaction chromaffine est intense sur ces capsules, il y a une augmentation des cellules chromaffines; l'étude microscopique montre que la médullaire présente une structure alvéolaire; il y a bien hypertrophie en volume, ainsi qu'hypertrophie fonctionnelle.

L'hypertrophie volumétrique ou mieux, linéaire, est incontestable comme le prouvent les photographies de MATTI (*l. c.*, p. 780), et les chiffres qu'il donne.

MATTI rappelle qu'HEDINGER a constaté que dans l'hyperplasie thymique des nouveau-nés, ainsi que dans le *Status lymphaticus* des enfants et des adultes, il y a de l'hypoplasie du système chromaffine; d'autre part, le *Status lymphaticus* peut coïncider avec la maladie d'ADDISON.

Par ailleurs, BOINET, CALOGERO (1), AULD (2), PENDE (3) ont observé une hypertrophie constante du thymus après ablation des surrénales. AMBERG décrit dans l'intoxication par l'adrénaline l'hyperhémie du thymus et des hémorragies dans cet organe. WASTENSON en injectant des extraits d'écorce et de moelle surrénale constate l'involution du thymus; l'extrait de la substance corticale

(1) CALOGERO. — *Thèse de Paris*, 1901.

(2) AULD. — *British. Med. Journ.*, 12 mai 1894; 6 octobre 1894; juillet 1896, 1899, p. 1327.

(3) PENDE. — *Milano. Soc. edit. lib.*, 1909, et *Tommasi* 4, n° 31, 1909.

des surrénales provoquait la raréfaction des lymphocytes, des phénomènes de dégénérescence du réticulum. Une relation entre les surrénales et le thymus ne paraît donc pas douteuse. ADLER (1) (1913) qui a observé chez les animaux injectés d'extrait de thymus une augmentation de l'adrénaline du sang, estime que — dans ce cas — le système surrénal s'efforce de compenser par une production exagérée d'adrénaline l'action hypotonisante du thymus.

GLANDE THYROÏDE

THYMUS ET MALADIE DE BASEDOW

La persistance ou l'hypertrophie du thymus a été fréquemment signalée dans le goitre, le myxœdème, le goitre exophtalmique, c'est-à-dire dans des maladies où le corps thyroïde est anatomiquement et fonctionnellement altéré.

Dans le myxœdème, on a pensé, à un moment, que la persistance du thymus était compensatrice de l'insuffisance thyroïdienne.

Dans le goitre exophtalmique, MARIE et JOFFROY estiment également que l'hypertrophie thymique est vicariante de l'aplasie thyroïdienne.

Mais, la physiologie n'apporte aucun argument sur l'existence de relations fonctionnelles entre le thymus et le corps thyroïde.

Il est vrai que CADÉAC et GUINARD (1894) observent chez l'Agneau, après thyroïdectomie, une hypertrophie du thymus. Par contre, HOFMEISTER (1894), MAC LENNAN (1908), GLEY, JEANDELIZE, LUCIEN et PARISOT signalent l'atrophie thymique après thyroïdectomie. WORMS et PIGACHE (1909) étudient l'involution accidentelle et rapide du thymus après cette intervention. L'hypertrophie thyroïdienne après thymectomie est plus constante : BÉCLARD, puis KLOSE et VOGT, MATTI, observent de l'hypertrophie des thyroïdes chez leurs Chiens éthymés.

Ainsi, pour 2 Chiens de KLOSE et VOGT, le témoin avait un corps thyroïde pesant 2,5 grammes, celui de l'opéré pesait 2,8 grammes.

MATTI obtint dans une série de Chiens éthymés un corps thyroïde plus petit, dans d'autres, le corps thyroïde est nettement hypertrophié. Ainsi, un Chien normal avait un corps thyroïde pesant 2,78 grammes, celui d'un Chien éthymé pesait 3 grammes.

(1) ADLER. — *Archiv. f. pathol., anat. u. Physiol.*, CCXXV, 1913, p. 91.

MATTI estime que de l'examen histologique des corps thyroïdes de ses animaux, il y a lieu de conclure à une véritable hypertrophie thyroïdienne, après thymectomie.

Les recherches sur le sort du thymus après hyperthyroïdisation sont souvent contradictoires.

UTTERSTROM (1) observe que l'ingestion de grandes doses de thyroïde ne produit pas l'involution du thymus, malgré un amaigrissement marqué de l'animal ; par contre, HOSKINS (2) qui fait ingérer à des femelles (Cobayes) gravides du corps thyroïde observe une hypertrophie du thymus des fœtus, le poids du thymus était de 0.41% du poids corporel chez les nouveau-nés provenant de mère hyperthyroïdée ; il était seulement de 0.26% chez les animaux nés de mère normale. HOSKINS estime que l'hypertrophie du thymus, dans ces conditions, est sous la dépendance d'une hormone thyroïdienne stimulante pour le thymus ; et il trouve dans ses résultats une analogie avec l'hypertrophie du thymus observée dans la maladie de BASEDOW. (Pour lui, évidemment, la maladie de BASEDOW est due à une hypersécrétion thyroïdienne.)

Les rapports réciproques du thymus et de la thyroïde seraient tout à fait intéressants à élucider par la méthode expérimentale, en raison de l'opinion qui paraît actuellement s'installer en clinique des *rapports du thymus avec le goitre exophtalmique*. Cette maladie coexiste le plus souvent avec un *gros thymus*. C'est une observation de MARKHAM (1858) qui amorce la question. Depuis MARKHAM, de nombreuses observations de goitre exophtalmique avec thymus persistant et hypertrophié ont été publiées. Récemment, F. ROSE (3) a donné sur les rapports du thymus avec la maladie de BASEDOW une revue critique très documentée de laquelle il ressort que le thymus n'aurait une action importante dans la maladie de BASEDOW que dans les cas nettement vagotoniques. Toutefois, d'après les statistiques chirurgicales, il semble bien que les décès de basedowiens opérés pour leur goitre sont en rapport avec l'état de leur thymus. Ainsi, d'après une statistique de MATTI (citée par (MOREL) (4), 76,5% des opérés qui moururent après l'opération possédaient un thymus anormalement développé.

Les arguments présentés par les partisans de la théorie thymique de la maladie de BASEDOW, ne reposent pas, à l'heure actuelle, sur des bases expérimentales assez sûres pour que nous puissions nous

(1) UTTERSTROM. — *Arch. de méd. exp. et d'anal. pathol.*, juillet 1910.

(2) HOSKINS. — *Amer. Journ. Physiol.*, 1909

(3) F. ROSE. — *Semaine médicale.*, 21 janvier 1914.

(4) MOREL. — *Paris médical.*, 17 janvier 1914.

y arrêter. Les seuls faits à retenir ont été apportés par BIRCHER (1). Cinq fois, BIRCHER a pu reproduire au complet la maladie de GRAVES-BASEDOW en implantant dans la cavité péritonéale des fragments de thymus provenant de personnes — non basedowiennes — ayant succombé sous la narcose, par suite d'une persistance du thymus, ou bien d'individus chez lesquels on avait cherché à pratiquer l'ablation de cet organe. L'effet de l'implantation du thymus serait rapide chez le Chien. Un animal qui avait ainsi reçu dans le péritoine un fragment de l'organe fraîchement enlevé, présenta les premiers troubles au bout de 48 heures : excitation spéciale, inappétence, soif intense. Au quatrième jour, on commence à observer une légère saillie des globes oculaires ; elle est à son maximum, le vingtième jour ; l'exorbitisme ne disparaît qu'après cinq mois. La tachycardie s'établit le troisième jour, on note 180 pulsations, on note aussi un tremblement à oscillations rapides de tout le corps ; quant au goitre, c'est seulement vers la quatrième ou cinquième semaine que l'on peut noter son apparition sous la forme d'une tumeur mollesse.

Glycosurie légère, lymphocytose passagère, absence de crises diarrhéiques, persistance du goitre, telles sont les autres constatations intéressantes d'après lesquelles BIRCHER n'hésite pas à conclure à une relation entre les fonctions thymiques et le goitre exophthalmique.

Contre cette hypothèse, LENORMANT a fait remarquer que : 1°) le succès des thymectomies (SAUERBRUCH, GARRÉ) dans le goitre exophthalmique n'est pas démontré ; 2°) la reproduction de la lymphocytose (BOYER) par injection de suc thymique de basedowien, n'a rien de spécifique ; 3°) il n'est pas démontré expérimentalement que la thymectomie entraîne l'atrophie du thyroïde. Nous avons vu que l'opinion contraire se soutient plus aisément.

Enfin, d'après MOREL, l'opothérapie thymique, n'empêche pas certains accidents strumiprives (chute des poils) ; de plus, les résultats de BIRCHER se répètent difficilement, si toutefois les faits obtenus par l'introduction d'un fragment de thymus dans le péritoine peuvent être rapprochés du syndrome basedowien.

(1) BIRCHER E. — *Zentr. f. chir.*, 1912, XXXIX, n° 5, 15 janvier

AUTRES GLANDES

On a voulu observer certains rapports de suppléance entre la *rate* et le thymus.

On a vu aussi une association entre thymus et *hypophyse* ; dans l'acromégalie, la reviviscence du thymus se trouve souvent associée à l'hypertrophie hypophysaire ; SOLI, MATTI, ont observé un léger degré d'hypertrophie de l'hypophyse après thymectomie.

On a constaté (MATTI) de l'hypertrophie du *pancréas* et une augmentation du nombre des îlots de LANGERHANS chez les Chiens thymectomisés.

Enfin, pour LUCIEN et PARISOT, le *foie* serait également hypertrophié après thymectomie.

Ces observations n'apportent aucune preuve pour une relation fonctionnelle entre la rate, l'hypophyse, le pancréas. le foie et le thymus.

Conclusions :

1° Il existe un rapport indéniable entre l'involution du thymus et l'évolution génitale.

2° Il est très possible qu'il existe une association fonctionnelle entre le thymus et les surrénales.

CHAPITRE V

L'Hyperthymisation

L'hyperthymisation est réalisée par la résorption d'une greffe thymique ; cette méthode a été suivie par HARDT (1910). On peut encore l'obtenir par l'injection répétée de suc thymiques ou d'extraits de thymus. Chez l'Homme, elle est spontanément réalisée parfois ; dans ce cas, le thymus est persistant ou bien s'hyperplasia.

Les symptômes de l'hyperthymisation expérimentale sont l'inappétence, la fatigue, l'aspect hirsute. Ces symptômes sont transitoires ; ils disparaissent quand la greffe est résorbée, ou bien quand on cesse les injections de suc ou d'extrait. Il existe souvent, surtout dans le cas d'hyperthymisation par injections d'extrait de l'excitabilité des centres nerveux cardiaques.

Hypertrophie spontanée. — Coïncide le plus souvent avec de l'hyperplasie de l'organe ; celle-ci est caractérisée essentiellement par l'augmentation considérable des petites cellules thymiques. Macroscopiquement elle s'évalue par le poids de l'organe et par ses dimensions. Pour MARFAN, un thymus qui, chez l'enfant, pèse 15 grammes ou plus, a subi une augmentation de volume pathologique. On peut trouver, dans l'hyperplasie simple du thymus, des poids de 20 à 100 grammes et plus. Les dimensions sont également augmentées. Dans les premiers mois de la vie, la longueur du thymus est de 4 à 5 centimètres, sa largeur de 15 à 25 millimètres, son épaisseur de 8 à 14 millimètres (MARFAN). Les causes de l'hyperplasie du thymus sont variables ; on la rencontre dans les *maladies infectieuses aiguës* : diphtérie, érysipèle, variole, rougeole, purpura infectieux ; mais elle est faible dans ces cas-là. Ce sont surtout les *infections chroniques* : *syphilis* et *tuberculose* qui

déterminent une hyperplasie assez marquée et assez durable pour pouvoir hypertrophier nettement l'organe.

L'hypertrophie du thymus coïncide assez souvent avec le *rachitisme*. L'état pathologique qualifié de *lymphatico-thymique* (PALTAUF), ne serait pour MAREFAN que du rachitisme, du « rachitisme gras ». Il est caractérisé par de l'adipose et de la pâleur de la face, de gros ganglions et une grosse rate. Les sujets ainsi atteints seraient plus particulièrement exposés à mourir subitement ou rapidement et d'une manière imprévue, particulièrement au cours d'une chloroformisation.

A leur autopsie on trouve un *gros thymus*, de la polyadénie, de la mégalosplénie, de l'hypertrophie des amygdales, de l'hyperplasie de la moelle des os, etc.

L'hyperplasie du thymus a été rencontrée dans le goitre, la maladie de BASEDOW, le myxœdème, l'acromégalie, la maladie d'ADDISON, dans la cyanose par malformation congénitale du cœur. L'hyperplasie simple du thymus se rencontre surtout dans les deux premières années de la vie ; plus tard elle coïncide avec un défaut d'involution, plus tard encore (après 12 ans) elle répond à ce qu'on appelle : reviviscence du thymus.

L'hypertrophie du thymus peut déterminer des accidents d'*ordre mécanique* par suite d'une compression exercée par l'organe hypertrophié sur les organes voisins, sur la trachée en particulier.

C'est sur ces accidents mécaniques que la clinique possède les seules données précises ; certains symptômes font prévoir une compression d'origine thymique : cornage et dyspnée thymiques, stridor thymique chronique qui ressemble à un râle un peu grave et un peu humide qui s'entend à l'inspiration et l'expiration.

La dyspnée thymique débute dans les premières semaines de la vie et dure, en général, jusqu'à la fin de la seconde année.

La mort subite, due à l'hypertrophie thymique, a été rapportée par ROBINSON à la compression des nerfs phréniques qui, d'après RIEFFEL et LE MÉE sont en rapport, surtout le gauche, avec les bords latéraux du thymus.

L'hypertrophie thymique peut déterminer des accidents par suite de l'*hyperthymisation* chronique ; sur les accidents possibles dus à cette intoxication, on ne connaît absolument rien. (Voir : *Thymus* et *Thyroïde* p. 394.)

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

SUR L'APPAREIL THYMO-THYROÏDIEN

1^o Du point de vue embryologique, le thymus, les glandes thyroïdes, les glandes parathyroïdes ont la même origine. Ce sont des organes dérivés du feuillet interne ; ils sont formés aux dépens de l'épithélium de l'intestin branchial.

Le thymus et les parathyroïdes ont une parenté particulièrement étroite ; ce sont des dérivés de l'épithélium des poches branchiales.

Les poches branchiales ne sont elles-mêmes que des dilatations sacciformes de la région branchiale du tube digestif.

2^o Les arguments embryologiques, physiologiques et pathologiques concourent à montrer les rapports étroits qui lient entre eux le thymus, les thyroïdes et les para-

thyroïdes. On est justifié d'étudier ces trois organes sous le titre d'appareil thymo-thyroïdien ;

3° Les parathyroïdes sont nécessaires à la vie ; leur ablation entraîne plus ou moins rapidement la mort des opérés ;

4° Le thymus est nécessaire à la vie. Son ablation conduit à une mort lente les jeunes animaux opérés ;

5° Les thyroïdes ne paraissent pas immédiatement nécessaires à la vie ;

6° Dans ses rapports avec la tétanie, le thymus est probablement à rapprocher des parathyroïdes. L'ablation de ces deux organes détermine une intoxication acide ;

7° Dans ses rapports avec l'état psychique, le thymus est à rapprocher des thyroïdes. L'ablation du thymus comme celle des thyroïdes détermine un état mental très analogue. L'idiotie thymoprive doit-être étudiée à côté de l'idiotie thyrooprive ;

8° Le thymus et les parathyroïdes semblent tenir sous leur dépendance le métabolisme du calcium.

La perte de calcium des organismes parathyroïdés ou thymectomisés est vraisemblablement le corollaire de l'intoxication acide, consécutive à l'exérèse de chacun de ces deux organes.

SUR L'APPAREIL THYRO-PARATHYROÏDIEN

9° Les thyroïdes et les parathyroïdes ne peuvent aucunement se suppléer. Leurs fonctions sont diverses. Leur exérèse conditionne des états pathologiques différents ;

10° Après ablation de ce groupe glandulaire :

Les thyroïdes sont responsables du myxœdème, des troubles trophiques cutanés, des états de démence, etc. ;

Les parathyroïdes sont responsables de la tétanie. Celle-ci ne s'accompagne pas toujours de phénomènes convulsifs à grand tapage ; elle n'en existe pas moins le plus habituellement.

SUR LES THYROÏDES

11° L'ablation des thyroïdes détermine chez les animaux un état de cachexie spéciale : cachexie thyroïdoprive, compatible avec une longue survie. Chez le singe on peut observer de la bouffissure de la face, et, en quelque sorte du myxœdème ;

12° Il n'est pas démontré que le goitre exophtalmique soit la conséquence d'une hyperthyroïdisation. L'hyperthyroïdisme expérimental détermine des phénomènes difficilement comparables aux troubles du goitre exophtalmique ;

13° L'ablation des thyroïdes est suivie d'hypertrophie de l'hypophyse.

14° Il n'est pas démontré que les substances protéiques iodées extraites de la glande thyroïde tirent leur action spécifique de l'Iode qu'elles renferment.

SUR LES PARATHYROÏDES

15° Tous les Mammifères sont atteints de tétanie après l'ablation des parathyroïdes. Les singes ne font pas exception à cette règle. L'ablation totale des parathyroïdes est rapidement mortelle ;

16° Les Oiseaux — sauf les jeunes animaux, — paraissent moins sensibles que les Mammifères à l'ablation du couple thyro-parathyroïdien ; les suites de cette

intervention sont compatibles avec une longue survie;

17° La tétanie parathyréoprive revêt différentes formes. Elle peut éclater quelques jours après l'ablation des glandules; c'est le cas le plus habituel (chien, chat, lapin). Elle peut au contraire n'apparaître qu'après une assez longue période latente (30 jours), c'est ce que nous avons observé chez le singe. Elle peut être aiguë d'emblée et se termine par la mort. Elle peut être subaiguë et paraît devenir chronique. Elle peut être enfin, permanente, avec quelques rémissions; cette dernière forme se concilie avec une insuffisance parathyroïdienne non absolue;

Très rarement la mort des animaux parathyroïdec-tomisés peut survenir sans tétanie appréciable à l'examen direct;

18° Aucun poison tétanisant n'est encore mis en évidence dans le sang des animaux parathyroïdectomisés.

SUR LE THYMUS

19° Le thymus est un organe transitoire; il atteint son maximum de développement à l'époque de la puberté; puis il subit une involution; toutefois, il ne disparaît jamais en totalité;

20° Le thymus est un organe très sensible à toutes les causes d'infection ou de misère physiologique (jeûne); il répond à ces états pathologiques par une involution; cette involution accidentelle n'est habituellement pas permanente.

L'involution déterminée par les rayons X peut-être totale et permanente;

21° L'ablation du thymus détermine chez les tout jeunes animaux (mammifères) une cachexie thymoprive à marche lente, mais mortelle;

22° Les fonctions du thymus sont encore inconnues ; il est possible que cet organe soit particulièrement chargé de la synthèse des nucléïnes ;

23° Il paraît exister des corrélations fonctionnelles entre le thymus et les organes génitaux ;

24° L'apparition de la puberté coïncide avec le début de l'involution thymique ;

25° On a noté, dans 80 % des cas, la persistance d'un gros thymus chez les Basedowiens ; il est possible que cette affection soit la conséquence d'une hyperthymisation. Cette hypothèse doit être examinée avec soin.


~~~~~  
PARIS  
IMPRIMERIE EUGÈNE PICQUOIN

53, RUE DE LILLE, 53  
~~~~~